

Título: Leptospirosis Humana

Autor: Rafael García Portela (madelen@minsap.pri.sld.cu)

Centro de procedencia: Hospital Abel Santamaría, Pinar del Río

Introducción

Definición

Se define la leptospirosis como la infección causada por diversos serogrupos de leptospiras, microorganismos antigénicamente diferentes y morfológicamente iguales, que afectan por lo general a animales, tanto de vida libre como doméstica, los que constituyen fuentes de infección para el hombre. La leptospirosis es, por lo tanto, una zoonosis de amplia distribución mundial. Se describe la diversa sinonimia que ha tenido la enfermedad.

Historia

Se describe cronológicamente los eventos históricos de la enfermedad, desde que fue presumida por Griesinger en 1853 en Egipto, quien la denominó tifoidea biliosa; Landouzy, en 1883, describió en dos sujetos trabajadores de los alcantarillados de París una enfermedad que llamó fiebre biliosa o hepática, al parecer, leptospirosis. Weil en 1886 describe por primera vez el proceso patológico de la leptospirosis icterica. El agente causal de la enfermedad fue aislado en Japón en 1915 por Inada e Ido. Noguchi en 1917 lo denominó, por su forma espirilar y delgada, leptospira.

En Cuba, en 1868, Navarro Valdés describe una enfermedad similar a la enfermedad de Weil y la separa de la fiebre amarilla. Martínez y Martínez describe 58 casos con el cuadro icterico-hemorrágico y la toma renal característicos de la enfermedad. En 1945, Márquez, Soler y Curbelo presentaron el primer caso confirmado con diagnóstico serológico, que pertenecía al serogrupo L íctero-hemorrhagiae.

Desarrollo

Agente causal

Se describen los aspectos morfológicos microscópicos de las leptospiras, con microfotografía electrónica de L íctero –hemorrhagiae (Fig. 1). Se expresan sus características tintoriales, resistencia al frío y baja resistencia al calor, la desecación, los rayos solares y el medio ácido; no obstante, cuando las condiciones de temperatura, humedad y pH les son favorables, estos gérmenes pueden vivir en terrenos y aguas superficiales varias semanas o meses. Se resalta la producción por la bacteria de determinadas sustancias citotóxicas y enzimas, como la hialuronidasa, fosfolipasa, esfingomielinasa C, importantes en la patogenia de la enfermedad, así como la producción de anticuerpos por diversas estructuras de las leptospiras, del tipo de IgM, IgG e IgA, la clasificación de estos antígenos de acuerdo a las seroreacciones y la dinámica de los anticuerpos IgM e IgA (Fig. 2).

De acuerdo a la clasificación serológica (Organización Mundial de la Salud), se reconocen dos especies distintas de leptospirosas: *L. biflexa*, saprofita, y *L. interrogans*, patógena, aceptándose actualmente 25 serogrupos y 250 serovariantes (serovares) de leptospirosas patógenas. En la actualidad se estudia la clasificación genética, basada en el ADN del microorganismo, y estos se catalogan en diferentes genomoespecies; hoy se aceptan 10 genomoespecies. Se mencionan los serogrupos aislados en Cuba por el Laboratorio Nacional de Referencia de *Leptospira* (Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"), y el aislamiento y clasificación, por primera vez en Cuba, de los serogrupos *Bataviae* y *Autumnalis*, en el Laboratorio de *Leptospira* de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, validadas por el Laboratorio Nacional de Referencia de *Leptospira*.

Epidemiología

Se considera la leptospirosis la zoonosis más frecuente y difundida en el mundo, especialmente frecuente en los trópicos. Cuba reúne las condiciones climatológicas y ecológicas que propician su desarrollo. Se refieren las numerosas especies animales, tanto domésticas como peridomésticas y salvajes, reservorios de leptospirosas.

Se detalla el ciclo epidemiológico de la enfermedad (fig. 3), así como la transmisión directa e indirecta, esta última la más importante, las condiciones más favorables para que las leptospirosas sobrevivan en el medio ambiente, las labores de riesgo de infección y las actividades recreativas de riesgo y las puertas de entrada al organismo de los microorganismos.

Se observa la mayor afectación en adultos jóvenes, la mayor incidencia en hombres, dada su mayor oportunidad ocupacional o recreativa de enfermar con respecto a las mujeres. La mayor frecuencia de presentación en el último cuatrimestre del año, según estudios realizados en la provincia (Fig. 4 y 5).

Los antecedentes epidemiológicos de mayor interés fueron el cultivo de arroz, la presencia de ratas y ratones en el entorno familiar y laboral, la cría de cerdos, la tenencia de perros, la inmersión en aguas estancadas y otros (tabla 1).

Se enuncia el patrón epidemiológico de la enfermedad en nuestro medio.

Patogenia

Se describe detalladamente la patogenia de la enfermedad, tanto en la fase leptospirémica como en la fase inmune, así como los tres mecanismos invocados en la misma, que suman sus defectos, a saber:

1. Invasión y multiplicación bacteriana, que provoca daño celular, tanto por el efecto mecánico, como por la producción de una proteína citotóxica, hallada en serovares *Pomona* y *Copenhageni*, que produce vasculitis capilar en todos los órganos y tejidos afectados, así como la producción de enzimas hemolíticas como fosfolipasa y esfingomielinasa C, que afectan la fosfatidiletanolamina y esfingomielina de la membrana del eritrocito, comprobadas en serovares *Ballum*, *Hardjo*, *Pomona* y *Tarasovi*. Se describen las alteraciones producidas en el riñón, tanto intersticiales como glomerulares y tubulares, las producidas en el

- hígado, tanto hepatocelulares como de conductillos intrahepáticos, en la glándula suprarrenal y otros órganos.
2. Factores inflamatorios no específicos: hipovolemia, hiperviscosidad plasmática y fenómeno de coagulación intravascular.
 3. Mecanismos inmunológicos: la producción de IgG, IgM e IgA como respuesta defensiva pueden originar la formación de inmunocomplejos circulantes, que depositados en tejidos, causan daño, lo que ha sido observado por microscopia electrónica. Inmunocomplejos circulantes en la enfermedad grave han sido reportados por Cabezas y García Portela.

Se ha aceptado que en la meningoencefalitis ocurrida en la fase inmune, así como en la uveítis ocurre un mecanismo inmunológico.

Anatomía Patológica

Se describe el aspecto macroscópico de fallecidos con cuadros ictericos y hemorrágicos.

En el aspecto microscópico, la leptospirosis se caracteriza por el desarrollo de vasculitis. Se detallan los hallazgos microscópicos en el músculo estriado, riñón, hígado, meninges y cerebro, tracto gastrointestinal, pulmones, bazo, corazón, glándulas suprarrenales, ojos y piel.

El daño del endotelio vascular producido por el microorganismo ocasiona hemorragias de piel, órganos y tejidos.

Manifestaciones clínicas

Después de un período de incubación que oscila entre dos y veinte y seis días sobrevienen las manifestaciones clínicas, que son muy variadas dado el carácter sistémico de la enfermedad, dependiendo de la relación hospedero-parásito, que pueden ir desde la leptospirosis subclínica, o las manifestaciones leves anictéricas observadas en la mayoría de los enfermos hasta las formas ictericas graves

Se destaca que la leptospirosis es considerada una enfermedad típicamente bifásica, con una fase inicial o septicémica de 4 a 7 días, y una segunda fase o inmune, aunque su comportamiento clínico suele ser monofásico.

Se describe la fase inicial o leptospiremia, con un cuadro clínico con manifestaciones sistémicas. Los síntomas y signos, observados en esta fase en una serie de 151 pacientes confirmados serológicamente, se observan en la tabla 2. Se describe asimismo los síntomas y signos de la fase inmune, cuando ésta se manifiesta (tabla 3).

La muerte por daño multiorgánico es frecuente, con disfunción de riñón, hígado, sistema nervioso central, sistema respiratorio y sistema hemolinfopoyético (tablas 4 y 5).

Se describen las diferentes formas clínicas de la enfermedad, así como sus manifestaciones en los niños.

Exámenes complementarios

Se describen exámenes complementarios, que aunque no específicos para el diagnóstico sí coadyuvan al mismo: leucograma, hemograma, conteo de

plaquetas, velocidad de sedimentación globular, aminotransferasas hepáticas, creatinfosfocinasa, bilirrubina, creatinina, sedimento urinario, líquido cefalorraquídeo, amilasa sérica, radiografía de tórax (Fig. 6), electrocardiografía. Se expone la clasificación de las imágenes radiológicas en la leptospirosis.

Diagnóstico

Se describen los diversos procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad aceptados por la OMS: serológicos, bacteriológicos y las pruebas biológicas.

El estudio post mortem es a veces necesario para el diagnóstico retrospectivo. Se han utilizado técnicas de impregnación argéntica y técnicas de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia. La visualización directa en microscopia de campo oscuro no debe utilizarse como procedimiento único de diagnóstico. El hemocultivo, cultivo de LCR y orina se realizan en medios especiales.

Se señalan las pruebas serológicas grupo específicas y género específicas y su interpretación, así como técnicas de análisis inmunoenzimático (ELISA), muy sensibles y específicas. En Cuba se ha utilizado la contraelectroforesis. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizada en la categorización de leptospiras, se ha usado para el diagnóstico serológico y en orina para el diagnóstico temprano.

Se describe la tecnología serológica de avanzada desarrollada en Cuba para el diagnóstico rápido, como Lepto Tek Lateral Flor, Lepto Cuba, UMELISA IgG, y otras.

Para la taxonomía e identificación de leptospiras actualmente se utilizan la PCR, la restricción de ADN por endonucleasas y las que utilizan anticuerpos monoclonales.

Diagnóstico diferencial

Como la leptospirosis es una enfermedad que afecta múltiples órganos y sistemas, con variadas manifestaciones clínicas, debe ser distinguida de otras numerosas afecciones, que se señalan en este capítulo.

Pronóstico

Se señala que el pronóstico en Cuba es, en general, bueno, estando la letalidad alrededor del 3%, dependiendo de la virulencia del microorganismo y del estado general del paciente. El pronóstico se ensombrece con la presencia de ictericia, manifestaciones hemorrágicas, fallo renal agudo, disfunción respiratoria y toma del sensorio.

Se refieren diferentes tasas de mortalidad reportadas en distintas series. Como manifestaciones residuales pueden quedar disminución de la agudeza visual y visión borrosa en la uveítis, cefalea periódica persistente en un tercio de los pacientes que desarrollan meningoencefalitis en la fase inmune, en el embarazo se puede presentar el aborto espontáneo y la muerte fetal.

Medidas preventivas

Se enumeran las medidas preventivas a tomar para la prevención de la enfermedad. Se hace énfasis en la vacunación utilizando la vacuna trivalente antileptospiral cubana, que de acuerdo a estudios preclínicos es inmunogénica y protectora. Se demostró la no toxicidad del producto. Las reacciones adversas son muy leves y transitorias. Se comentan aspectos interesantes de esta vacuna, analizados en la Reunión Nacional de Leptospirosis, LABIOFAM, junio de 2007.

Tratamiento

Se expresa que aunque la mayoría de los casos no son de gravedad, la terapéutica debe ser valorada individualmente, de acuerdo con la evolución y las complicaciones de cada enfermo en particular.

En los cuidados generales, el paciente debe guardar reposo en cama durante la fase aguda, siendo su dieta blanda o libre y el aporte líquido será adecuado.

Se utilizarán analgésicos y antitérmicos de acuerdo a los requerimientos. En caso de anemia intensa se indicarán transfusiones de glóbulos rojos. La tensión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria, así como la diuresis del paciente deben ser vigiladas. No es necesario el aislamiento del enfermo, pero su orina se debe manipular y desechar con cuidado.

En cuanto al tratamiento con antibióticos, se ha demostrado la eficacia de dosis altas de penicilina G por vía intravenosa, cada 4 a 6 horas, que se mantendrá el tiempo necesario de acuerdo al criterio médico, continuándose, si evolución favorable, con penicilina rapilenta por vía intramuscular cada 12 horas, hasta un total de 7 a 10 días. Se puede presentar, aunque es infrecuente, una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer. En caso de alergia a la penicilina, administrar doxiciclina por vía oral, 100 mg. cada 12 horas, durante 7 a 10 días.

En ensayos clínicos se comprobó que ceftriaxona y penicilina G fueron igualmente efectivas en el tratamiento de la leptospirosis grave. Otro ensayo clínico mostró iguales resultados con penicilina G y cefotaxima. Un tercer ensayo establece la cefotaxima y doxiciclina como alternativas terapéuticas con respecto a la penicilina G. Se plantean otros antibióticos y sus dosis a utilizar en la leptospirosis grave, así como en la leptospirosis leve o moderada.

En estudios in Vitro de susceptibilidad antimicrobiana de las leptospiras, se ha observado que estas son sensibles a la ciprofloxacina.

Se expone el tratamiento con antibióticos en los niños y las dosis a utilizar.

Como otras modalidades terapéuticas, se menciona la plasmaféresis, que ha reportado beneficios en pacientes ictericos graves; el suero de convalecientes y la gammaglobulina hiperinmune, así como la utilización de dosis elevadas de esteroides y aminos presoras en el colapso vascular que se presenta en la leptospirosis icterico-hemorrágica grave

Los enfermos que presenten disfunción hepática, renal, respiratoria, neurológica, cardíaca o manifestaciones hemorrágicas graves, se atenderán en unidades de cuidados intensivos.

Glosario de términos médicos para lectores no especializados

Se presenta un glosario de términos médicos, para la mejor comprensión del texto, a lectores no especializados.

Bibliografía

- Aguirre C. Leptospirosis. En: Rozman C dir., Farreras Valentí P. Medicina Interna. 12 ed. España: Ediciones Doyma; 1992.Pp. 2319-23.
- Alejandro Chamizo H, Cruz de la Paz R, Borroto Ponce R. Estudio geoepidemiológico de la leptospirosis humana en Cuba. Rev Cubana Hig Epidemiol. 1996; 34 (1): 15-22.
- Animitsu Y, Kmety E, Anenywa Y, Barauton G, Ferguson IR, Tepstra WJ, et al. Evolution of the onpoint microcapsule agglutination test (MCAT) for the serodiagnosis of leptospirosis. Bull World Health Organ. 1994; 72(3):395-9.
- Arzoune JP, Parola P, La Scala B, Postic D, Brouke P, Raoult D. Human infections caused by leptospira fainei. Emerg Infect Dis. 2002; 8.
- Atienzar Cabrera E, Espino Llerena R, López Acosta C, Sed Fernández O, Alonso Bravo L. Brote de leptospirosis en las provincias de Camagüey y las Tunas: diagnóstico serológico, características clínicas y aislamiento del microorganismo. Rev Cubana Med Trop .1985;37(1):105-112.
- Bal AE, Gravekamp RA, Hartskeerl J, Browster JM, Korver H, Terpstra WJ. Detection of leptospirosis in urine by PCR forearly diagnosis of leptospirosis. Journal of Clinical Microbiology. 1994;32(8):1894-98.
- Balcells Gorina A. La Clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades. 17 ed. Barcelona: Masson; 1997.Pp. 621-22.
- Baranton G, Old IG. The spirochaetes a different way of life. Bull Inst Pasteur. 1995; 93:63-95.
- Barcellos C, Lammerhirt CB, de Almeida MA, dos Santos E. Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies. Cad Saude Publica. 2003; 19(5):1283-92.
- Belmaker I, Alkan M, Barnea A, Dukhan L, Yitzhaki S, Gross E. Risk of transmission of leptospirosis from infected cattle to dairy workers in southern Israel. Isr Med Assoc J. 2004; 6(1):24-7.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis.2003;3(12):757-71.
- Brandao AP, Camargo DE, Da Silva DE, Silva MV, Abrau RV. Macroscopic agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis. J Clin Microbiol.1998; 36(11):3138-42.
- Brown PD, Levet PN. Diferentiation of leptospira species and serovars by PSR restiction endonuclease analysis, arbitrarily primed PSR and low –strigency PSR. J Med Microbiol. 1997;46:173-181.
- Cabezas H. Algunos aspectos epizootológicos de la leptopirosis relacionados con el cerdo (Tesis doctoral). La Habana-Kosice : Universidad de la Habana;1980.

- Cacciapuoti B, Ciceroni L, Pinto A, Apollini M, Randinello U. Survey of the prevalence of leptospira infections in the Italia population. *European Journal of Epidemiology*. 1994; 10:173-80.
- Camargo E, Silva M, Batista L, Var A, Sahata E. Avaliacao do teste ELISA-IgM no diagnostico precoce da leptospirose humana. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34(4):355-7.
- Candia P, Pino A. Leptospirosis in gastroenterology: Study of 14 cases in the Hospital Universitario de Caracas 1984-1994. *GEN*. 1995; 49(4):273-7.
- Caplan CE. Leptospirosis at work at play. *CMAJ*. 1998; 159(9):151-2
- Cenco M, Baluron D, Banfi E. Evaluation of in immunoenzimatic test for the diagnosis of leptospirosis in Italia. *Eur J Epidemiol* .1992; 8(5):677-82.
- Chandrasckaran S, Krishnaveni S, Chandrasckaran N. Darkfield microscopic (DFM) and serological evidences for leptospiral infection in panuveitis cases. *Indian J Med Sci* 1998 ;5(27):294-8.
- Chappoi RJ, Kholec DA, Adler B, Bulloc DM, Faine S, Perolat P. Serological titres of leptospira fainei serovar huest bridge in human sera in Australia. *Epidemiology Infect*. 1998; 21:473-85.
- Christova I, Tasseva E, Manev H. Human leptospirosis in Bulgaria, 1989-2001: epidemiological, clinical, and serological features. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35(11-12):869-72.
- Corrales Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Patol*. 2005; 52 (4):246-256.
- Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Control de la Leptospirosis Humana. La Habana: MINSAP; 1998.
- Cuba, Ministerio de Salud Pública. Anuarios estadístico 1991 a 2001. La Habana: MINSAP; 2002.Pp. 1-10.
- Da Silva MV, Dias Camargo E, José Vas A, Batista L. Immunodiagnosis of human leptospirosis using saliva. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1992; 86:560-61.
- Daher Ede F, Brunetta DM, de Silva Junior GB, Puster RA, Patrocinio RM. Pancreatic involvement in fatal human leptospirosis: clinical and histopathological features. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003; 45(6):307-13.
- Dastis Bendala C, Villar Conde D, Marín León I, Manzanares Torne L, Pérez Lozano MJ, Cano Funetes GM, et al. Prospective serological study of leptospirosis in Southern Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12(3):257-62
- De Koning J, Van Hoeven JG, Meindere AE. Respiratore failure in leptospirosis Weil's disease). *Neth J Med* .1995 ;47(5):224-9.
- Edwards CN, Everard CR. Hyperamilasemia and pancreatitis en leptospirosis. *Am J Gasttroenterology*. 1991;86:1665-1668.
- Everard CO, Bennett S, Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Carrington DG, et al. An investigation of some risk factors for severe leptospirosis on Barbados. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1992; 895:1322.
- Fajardo EM, Ortiz B, Chávez A, Gaínza N, Izquierdo L, Hernández Y, et al. Normalización de la dosis letal 50% de cepas de *Leptospira interrogans* utilizadas en el control de la vacuna antileptospirósica cubana para uso humano. *Rev Cubana Med Trop*. 1998; 50(1):22-6.

- Flisser A, Velazco Villa, Martínez Campos C, González Domínguez F, Bruceño-García B, García Suárez R, et al. Infectious diseases in Mexico. A survey from 1995-2000. *Arch Med Res*. 2002; 33:343-350.
- Gallop JH, Pang L, Sasaki DM. Leptospirosis. A possible cause of aseptic meningitis. *Hawaii Medical Journal* .1990; 49(5):164-65.
- García Portela R, Delgado Rodríguez A, Ruz Hernández M, García Otero M. Leptospirosis. Estudio de los fallecidos en el trienio 1994-1996 en el hospital "Abel Santamaría". *Revista Electrónica Pinar del Río* 1998; 2(1).
- García Portela R. Estudio clínico y epidemiológico de la leptospirosis en Pinar del Río (Tesis doctoral). Pinar del Río: Hospital "Abel Santamaría"; 1989.
- Garrido R, Castillo L, Hernández G, Abarca J, Montes JM, Monsalve V, et al. Systemic leptospirosis as a cause of multiple organ failure. Report. Report of a case. *Rev Med Chil* .1996; 124(3):359-82.
- González CR, Casseb J, Monteiro FG, Paula Neto JB, Fernández RB, Silva MV. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trp Sao Paulo* .1998; 40(1):59-61.
- Hanvanich M, Moollaor P, Suwangool P, Sitprijia V. Hemolytic uremic syndrome in leptospirosis bataviae. *Nephron*. 1985;40(2):230-31.
- Hernández Roche J, Cuevas J, Casanueva V, Montero R, Beoto S. Inmunoprofilaxis de una vacuna trivalente contra la leptospira desarrollada por el Instituto Finlay. 2004;29(supl 1): 88.
- Hickel PW. Leptospirosis. *Medicine Journal* .2002; 3(6):2-9.
- Howard BJ, Keiser JF, Weissfeld AS, Smith TF, Tilton RC. Clinical and pathogenic microbiology. 2ed. St. Louis: Mosby; 1994.
- Jain AP, Narang P, Dey S, Mendiratta DK, Solao V. Leptospirosis. A case report. *Indian J Pathol Microbiol* .2003; 46(3):432-3.
- Kelley WN. Textbook of internal medicine. 2ed. New York: J.B. Lippincott Company; 1992.
- Leal-Castellanos CB, García-Suárez R, González-Figueroa E, Fuentes-Allen JL, Escobedo de la Penal J. Risk factors and the prevalence of leptospirosis infection in a rural community of Chiapas, Mexico. *Epidemiol Infect*. 2003; 131(3):1149-56.
- Lemarraig Valenzuela D, Carrillo Vera M. Leptospiras y disfunción orgánica múltiple. Caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2003;17 (5):176-183.
- Licerias de Hidalgo J, Mejía E. Leptospirosis en Iquitos, Departamento de Loreto, Perú. *Bol Of Sanit Panam* .1981;90(2):152-59.
- Llop Hernández A, Valdés-Da Pena Vivanco MM, Zuazo Silva J. Microbiología y parasitología médica. Ciudad de La Habana: ECIMED; 2001.
- Lupide R, Cenco M, Balaurin D, Delpetre E, Varaldo PE. Serological follow-up patients involved in a localized outbreak of leptospirosis. *J Chu Microbiol* .1991;29(4):605-9
- Machado ES, Feres JG, Feijo LA, Andrade J, Nogueira SA. Is CK-MB isoenzyme useful for diagnosis of cardiac involvement in icteric leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995; 37(5):461-5.
- Malne J, Pryor J, Lusangulira K. Leptospirosis in Ponpei (1986-1995). A case series on the use of dopamine/steroid for Weil's syndrome. *Pacific Health Dialog* .1996;3:153-161.

- Martínez Sánchez R, Obregón Fuentes M, Pérez Sierra A, Baly A, Díaz González, Baró Suárez M, et al. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna cubana contra la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med. Trop* 1998; 50(2):159-66.
- Martinelli R, Luna MA, Rocha H. Is rhabdomyolysis an additional factor in the pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* .1994;36(2):111-14.
- Martins MG, Matos KT, Da Silva MV. Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998; 6(2):75-9.
- Merren G, Perolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *The Journal of Infections Disease* .1995 ;172(1):281-85.
- Mohanty S, Premilatha MM, Chaudhry R, Dey AB. Time to take leptospirosis seriously in India. *J Assoc Physicians India*. 2003; 51:929-30.
- Morgan AG, Cawish F, Ascending polyneuropathic in leptospirosis. A case study. *Ann of Trop and Parasit*. 1980 ;4(5):567-68.
- Nally JE, Chantranuwat C, Wu XY, Fishbein MC, Pereira MM, Da Silva JJ, et al. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Pathol*. 2004; 164(3):1115-27.
- Obregón Fuentes AM, López Acosta C, Pérez Herera C. Evaluación de la técnica de contra inmunolectroforesis para el diagnóstico serológico de la leptospirosis. *Rev Cubana Med Trop*. 1993; 45(1):67-72.
- Obregón AM, Martínez B, Carrera F, Islay R, Rodríguez J. Lepto Tek Lateral Flow: Tecnología serológica de avanzada para el diagnóstico rápido de la leptospirosis humana en Cuba. *Bioquímica*. 2004;4 (supl 1):91.
- Obregón Fuentes AM, Martell M. Diagnóstico serológico de la leptospirosis humana mediante 3 variantes de la técnica de hemaglutinación pasiva. *Rev Cubana Med Trop*. 1999; 51(1):60-2.
- O'Brien MM, Vincent JM, Person OA. Leptospirosis and pancreatitis: A report of ten cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(5):436-8.
- Ochoa JE, Sánchez A, Pérez J. Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria. *Rev Panam Salud Pub*. 2000; 7: 325-331.
- O'Leary FM, Hunjan JS, Bradbury R, Thanakrishnan G. Fatal leptospirosis presenting as musculoskeletal chest pain. *Med J Aust*. 2004; 180(1):29-31.
- Padilla Pérez O, Toledo Vila CH, Vidal García I, Rodríguez Avila I. Comportamiento de la mortalidad por leptospirosis en Cuba. 1987-1993. *Rev Cubana Med Trop* .1998;50(1):61-5.
- Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(12):1507-13.
- Perani V, Farina C, Maggi L, Michetti G, Muioli F, Pizzocaro P. Neumonía due to leptospira spp.: results of an epidemiological and clinical study. *Int J Tuberculosis Lung Dis*. 1998; 2(9):766-70.
- Perolat P, Baranton G. *Leptospira interrogans* et la leptospirose. *Bull Inst Pasteur* .1990; 88 :315-33.
- Petersen AM, Blon J, Schleting P, Krufelt KA. First isolation of leptospira fainei serovar huest bridge from two human patients with Weil's syndrome. *J Med Microbiol* .2001;58:96-100.

- Preti WA Jr, Leptospirosis. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21 ed. Philadelphia: WB. Saunders of Medicine Company; 2000. Pp.1761-62.
- Public Health Division. FactSheet: Leptospirosis. N S W Public Health Bull. 2003; 14(11-12):230.
- Ralph D, McClelland M, Welsh J, Baranton G, Perolat P. Leptospira species categorized by arbitrarily primed polymerase chain reaction (PCR) and by mapped restriction polymorphisms in PCR amplified RNA genes. Journal of Bacteriology .1993;175(4):973-981.
- Ram P, Chandra MS. Unusual electrocardiographic abnormality in leptospirosis. Case report. Angiology .1985 ;36(7):477-82.
- Rao PS, Shashibhushan A, Shivananda PG. Comparison of darkground microscopy with serological tests in the diagnosis of with hepatorenal involvement . A preliminary study. Indian J Pathol Microbiol. 1998; 41(4):427-9.
- Regalado Seguí JD, López Acosta C, Pedroso Peña P, Ramos Pérez L. Estudio serológico de pacientes con leptospirosis mediante el antígeno TR. Rev Cubana Med Trop .1990;42(2):208-18.
- Regalado Seguí JD, López Acosta C, Salterén A, Atienzar E. Identificación de cepas de leptospira de distintas procedencias. Rev Cubana Med Trop. 1992; 44(1):33-36.
- Regalado Seguí JD, López Acosta C, Ramos Pérez L, Girón Arévalo X, Alamo Pérez A. Diagnóstico serológico de la leptospirosis humana empleando la técnica de macroaglutinación TR y la prueba del 2-mercaptoetanol. Rev Cubana Hig Epidemiol. 1990; 28(3-4):245-51.
- Ribeiro MA, Braondo AP, Romero EC. Evaluation of diagnostic tests for human leptospirosis. Braz J Med Biol Rev .1996; 29(6):773-7.
- Richardson DJ, Gauthier JL. A serosurvey of Leptospirosis in Connecticut peridomestic wildlife. Vector Borne Zoonotic Dis. 2003 ;3(4):187-93.
- Ríos Goncalves A, Carvalho JE, Silva J, Rozembaum R, Vieira A. Hemoptises e síndrome de angustia respiratoria do adulto como causa de morte na leptospirose. Mudanças dos padrões clínicos e anatomopatológicos: relato de caso. Arq Bras Med. 1993; 67(3):161-6.
- Roca Goderich R. Temas de medicina interna. T III. 3 ed. Ciudad de la Habana: Editorial Pueblo y Educación; 2002.
- Romero EC, Bernardo CC, Yasuda PH. Human leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in Sao Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003; 45(5):245-8.
- Rozman C. Compendio de medicina interna. Madrid: Harcourt Brace; 1997. Pp.766-68.
- Sasaki DM, Ansdell VE, Odello LM, Kate AR. Surveillance of leptospirosis in Hawaii: 1971-1999 and changing epidemiological trends. Hawaii: sn; s.a.
- Seijo A, Coto H, San Juan J, Videla J, Deodato B, Cernigoi B, et al. Letal leptospiral pulmonary hemorrhage: an emerging disease in Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis. 2002:8.
- Seijo A, Deodato B, Cernigoi B, Curcio D. Source of infection for leptospirosis in Argentina. Argentina: 9th International Congress of Infectives Diseases; 2000. Pp. 235.
- Silverstein CM. Preliminary manifestations of leptospirosis. Radiology. 1953; 61: 327-334.

- Silva M, Camargo E, Batista L, Vaz A, Ferreira A, Barbara P. Application of anti-leptospira ELISA IgM for the etiologic elucidation of meningitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996; 38(2):153-6.
- Speelman P. Leptospirosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hailser SL, Longo DL, Jameson LJ, eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 15ª. ed. V1. Madrid: McGraw Hill;2001. Pp. 1246-49.
- Sitprija V. Leptospirosis. In: Weatherall BJ, Ledingham JC, Warrell DA, ed. *Oxford Textbook of Medicine*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1987.Pp. 5.327-5.331.
- Sosa A. Leptospirosis. Las formas clínicas en 37 casos. A propósito de una nueva clasificación. *Rev Med Militar*. 1984; 3(1):61-71.
- Stein JH. *Internal medicine*. 2 ed. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
- Suárez Hernández M, Bustelo Aguila J, Gorgoy González V, López Acosta C, Río Alvarez J. Estudio epidemiológico de un brote de leptopirosis en bañistas en el poblado de Jicotea de la provincia de Ciego de Avila. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 1989 ; 27(3): 272-84.
- Suárez Hernández M, Bustelo Aguila J, Pérez González L, Gorgoy González V. Brote de leptospirosis en niños con predominio meningoencefálico en el municipio Morón. *Rev Cubana Med Trop*. 1991 ;43(2):136-39.
- Suárez Hernández M, Díaz Hernández C, Curbelo Pérez R, Pérez de Alejo G. Vigilancia epidemiológica con sueros pareados de leptopira en la atención primaria. *Rev Cubana Med Gen Integral* .1991 ;7(3):218-30.
- Suárez Hernández M, Pérez de Corcho Rodríguez MA, Pérez Assel J. Neumonía por leptospira, presentación de dos casos. *Rev Mex Patol Clin*. 1999;46(3):151-153.
- Suárez Hernández M, Rodríguez Rodríguez R, Martínez Mota I, Falcón Abreu A, Lorenzo Valdivia L. Evaluación de distintas formas clínicas de la leptospirosis detectadas por macroaglutinación rápida y hemoaglutinación en pacientes de la provincia Ciego de Avila. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 1987; 25 (4):405-17.
- Takafuji ET. An efficacy trial of doxycycline chaemoprophilaxis againt leptospirosis. *N Eng J Med* .1984;310:524-5.
- Tantitanawat S, Tanjatham S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *J Med Assoc Thai* .2003;86(10):925-31.
- Trevejo RT, Rigan Pérez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin González C. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage in Nicaragua, 1995. *J Infect Dis*. 1998; 178(5):1547-63.
- Trivedi SV, Bhattacharya A, Amichandwala K, Jakkamsetti V. Evaluation of cardiovascular status in severe leptospirosis. *J Assoc Physicians India*. 2003; 51:951-3.
- Trujillo Salgado JE, Martínez Torres A, Mármol Sónora A. Leptospirosis enfermedad de Weil y falla multiorgánica. Informe de un caso. *Rev Cubana Med* .1996 ;35(3):212-215.
- Valdés Arcía L, Carbonell García I, Delgado Bustillo J, Santín Peña M. Enfermedades emergentes y reemergentes. Ciudad de la Habana: MINSAP; 1998.Pp.236-40.
- Van Crevel R, Speelman P, Grave K, Terpstra WJ. Leptospirosis intravelers. *Clinical Infectious Diseases* .1994;19:132-4.

- Vinetz JM. Detection of leptospirosis in India. Arch Dis Child. 2003; 88(12):1033.
- Watt G. Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and light leptospirosis. Lancet .1988:443-45.
- Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA. Oxford Textbook of Medicine. New York: Oxford University Press; 1987.
- Wengwe JD, Kaufman AF. Infections by leptospire (Leptospirosis). In: Stein JH, ed. Internal Medicine. 4 ed. St. Louis: Mosby; 1994.Pp.2184-86.
- Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al, eds. Harrison: Principios de medicina interna. 12 ed. Madrid: Interamericana- Mc Graw-Hill; 1991.