

# **Predictores de mala evolución clínica en pacientes internados con Leptospirosis en Santa Fe (1997-2015)**

Autor: Dr. Federico R. Galluccio  
Médico

Tutor: Prof. Dr. Héctor M. Musacchio.

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

Si bien existen publicaciones locales e internacionales sobre los factores de riesgo para desarrollar leptospirosis en distintas poblaciones, en nuestra región no hay información sobre los factores pronósticos para el desarrollo de formas severas o de mortalidad por esta enfermedad.

### **Material y métodos:**

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes ingresados en los distintos servicios del Hospital J B Iturraspe de la ciudad de Santa Fe entre los años 1997 y 2015.

Se identificaron variables clínicas y de laboratorio. Se realizó un análisis bivariado de los posibles factores predictores y luego un modelo de regresión logística para identificar factores de riesgo independientes para mala evolución clínica (requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, necesidad de cuidados en Unidad de Terapia Intensiva, miocarditis y/o mortalidad).

### **Resultados:**

Se analizaron 81 casos, siendo el 86% hombres. La mediana de edad fue de 27 años. Se observó mala evolución clínica en 18 pacientes, de los cuales, ingresaron a UTI 17, requirieron ARM 7, 4 desarrollaron miocarditis y 2 fallecieron. El 45% de los casos corresponden a los dos años donde se registraron inundaciones que afectaron la ciudad, siendo los meses de mayor incidencia marzo, abril y mayo con el 73% de los casos. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: mialgias 83%, fiebre 79%, cefalea 72%, ictericia 46%, inyección conjuntival 37%. Las alteraciones de laboratorio incluyeron: VSG elevada 81%, neutrofilia 74%, alteración renal 74%, hipertransaminasemia 62%, leucocitosis 59%, elevación de la CPK 47%, plaquetopenia 27%, Rx torax alterada 31%. En la regresión logística la presencia de plaquetopenia (OR=9) y alteraciones en la Rx de tórax (OR=18) fueron predictoras de mala evolución clínica. La cefalea fue un factor de protección (OR=0,13).

### **Conclusiones**

La presencia de plaquetopenia y/o el infiltrado patológico en la radiografía de torax, se mostraron como factores de riesgo independientes de mala evolución clínica a formas graves de leptospirosis.

## **INTRODUCCIÓN**

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, producida por una espiroqueta del género *Leptospira* que afecta tanto a especies animales como a seres humanos. Los factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad y sus formas severas, han sido reportados en países que presentan esta endemia (1,2). En general la infección humana es de tipo accidental, después del contacto directo o indirecto con la orina de animales leptospirémicos. En la mayoría de los casos esporádicos así como también en grupos particulares como agricultores, trabajadores de alcantarillado o militares ocurre la exposición indirecta a través del agua, el suelo o la vegetación contaminadas con orina. Por otro lado la exposición directa es más común en veterinarios y agricultores que trabajan con ganado. Las leptospirosis pueden ingresar al cuerpo a través de la mucosa de la boca, nariz u ojos, y a través de la piel ya sea que presente cortes y abrasiones, o penetrar directamente si la piel ha estado sumergida en agua durante períodos prolongados. Otro mecanismo de infección, como mordeduras de animales, manejo de tejido infectado e ingestión de alimentos contaminados y agua es inusual. Las leptospirosis pueden sobrevivir en agua dulce por muchos meses y en agua de mar hasta por 24h, pero el clima seco, la luz solar prolongada y la contaminación química tienden a matarlos (3). Las características clínicas de la leptospirosis son muy variables y sus formas de presentación van desde un cuadro gripal inespecífico hasta el síndrome de Weil con diátesis hemorrágica e insuficiencia renal, o hemorragia pulmonar masiva (4). Debido a que la evaluación precoz de la severidad de la enfermedad al momento del ingreso hospitalario podría ser útil para mejorar el abordaje y pronóstico de estos pacientes y dada la escasez de datos provenientes

de nuestro medio, realizamos el presente estudio con el fin de identificar factores pronósticos asociados con mala evolución clínica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico confirmado de leptospirosis, de 14 años de edad o mayores, ingresados en los Servicios de Clínica Médica o Unidad de Terapia Intensiva, del Hospital J. B. Iturraspe de la ciudad de Santa Fe. El periodo analizado se extendió desde el año 1997 hasta 2015. Los datos fueron obtenidos de una base de datos ad hoc existente en el Servicio de Clínica Médica. Los pacientes sin diagnóstico serológico confirmatorio fueron excluidos. La leptospirosis se definió según los criterios habituales al momento del diagnóstico y basados en los utilizados por la Organización Mundial de la Salud (5). La definición de caso sospechoso se hizo considerando el cuadro clínico, los hallazgos de laboratorio y el foco epidemiológico para la enfermedad. En todos los casos el diagnóstico se confirmó con la positividad de las pruebas respectivas según el año del diagnóstico y los criterios vigentes al momento del mismo: Aglutinación macroscópica con Antígeno Termo resistente (TR) y Micro aglutinación Indirecta (MAT). Si la primer TR era negativa se solicitaba una segunda muestra que en caso de ser positiva se confirmaba con MAT. Si la primer TR era positiva se confirmaba con la MAT. Si ambas eran negativas se descartaba la enfermedad. Si la MAT era positiva a título elevado ( $> 0 = 200$ ) se consideraba caso confirmado.

Las variables clínicas registradas incluyeron: sexo, edad en años, ictericia, fiebre (temperatura  $> 0 = 38^{\circ}\text{C}$ ), inyección conjuntival, tos, disnea, hemoptisis, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mialgias, petequias, diarrea y hepatomegalia. Se recogieron los datos de los siguientes estudios complementarios: hemoglobina y hematocrito, eritrosedimentación, recuento de glóbulos blancos y plaquetas, uremia, creatininemia, sedimento urinario, creatinfosfokinasa (cpk), transaminasa glutámico oxalacética (got) y transaminasa glutámico pirúvica (gpt), bilirrubina directa, indirecta y total. En pacientes seleccionados se realizó también electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma, Rx de torax y análisis del LCR.

Las alteraciones fueron definidas según los siguientes criterios: eritrosedimentación elevada  $> 20$  mm/h, leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ), leucocitosis ( $> 11.000/\text{mm}^3$ ), neutrofilia ( $> 0 = 75\%$  del recuento total), plaquetopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), insuficiencia renal (urea  $> 1\text{g/dl}$ . y/o creatinina  $> 1,5\text{mg/dl}$ ), alteración del sedimento urinario (presencia de proteinuria, hematuria y/o cilindruria), Creatinfosfokinasa elevada ( $> 125$  UI/L), hipertransaminasemia (GOT y/o GPT  $> 40$  UI/L), hiperbilirrubinemia ( $> 1,2$  mg/dl de bilirrubina total).

Se registraron las siguientes anomalías electrocardiográficas: alteraciones de la onda T, infra desnivel del segmento ST, supra desnivel del segmento ST, onda Q patológica nueva, alteración de la conducción nueva (bloques de rama y/o auriculoventriculares).

Las alteraciones en el ecocardiograma fueron clasificadas como: alteraciones de la motilidad (segmentaria o global) y/o función sistólica disminuida.

En pacientes con síndrome meníngeo en los cuales se analizó una muestra de líquido cefalorraquídeo se definió como patológico ante la presencia de pleocitosis ( $> 5\text{cel/ul}$ ) y/o hipoglucoorraquia ( $< 50\text{mg/dL}$ ) y/o hiperproteinoorraquia ( $> 45\text{mg/dL}$ ).

La radiografía de tórax se definió como patológica ante la presencia de infiltrado alveolar y/o intersticial.

Se definió como mala evolución clínica (MEC), al punto final combinado de: necesidad de ingreso a Unidad de Terapia Intensiva por inestabilidad hemodinámica y/o necesidad de asistencia respiratoria mecánica y/o el desarrollo de miocarditis y/o la muerte durante la internación.

### Análisis estadístico.

Para el análisis descriptivo, las variables categóricas fueron expresadas como recuento (n) y porcentaje; las variables continuas fueron contrastadas con la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y fueron expresadas como media  $\pm$  desvío estándar o mediana. El análisis bivariado se realizó utilizando la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher para las variables categóricas, y mediante pruebas paramétricas (test T de Student) o no paramétricas (U de Mann-Whitney) para las variables continuas según correspondiera. Para determinar los factores de riesgo asociados a MEC, se realizó un análisis de regresión logística múltiple con las variables que resultaron significativas en el bivariado, utilizando el método por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud). Se calcularon los odds ratios y los intervalos de confianza del 95%. En todos los casos, se consideraron estadísticamente significativas a las asociaciones con valores de  $P < 0,05$ .

Todo el análisis fue ejecutado mediante el software SPSS Statistics versión 20 (IBM).

## RESULTADOS

Se incluyeron 81 casos de leptospirosis, siendo el 86% hombres (N=70) y el 84% mayores de 18 años. La mediana de edad fue de 27 años (IQR= 19-44). En cuanto a las complicaciones, 18 pacientes (22%) tuvieron mala evolución clínica, 17 (21%), requirieron de cuidados en Unidad de Terapia Intensiva, 7 personas (8,6%) necesitaron de Asistencia Respiratoria Mecánica, 4 (5%) desarrollaron miocarditis y finalmente 2 (2,5%) pacientes fallecieron.

Los años de mayor incidencia fueron 2003 (n=17; 21%) y 2007 (n=20; 24,7%) totalizando el 45% de los casos y coincidiendo con las inundaciones masivas que afectaron la ciudad de Santa Fe (gráfico n°1).

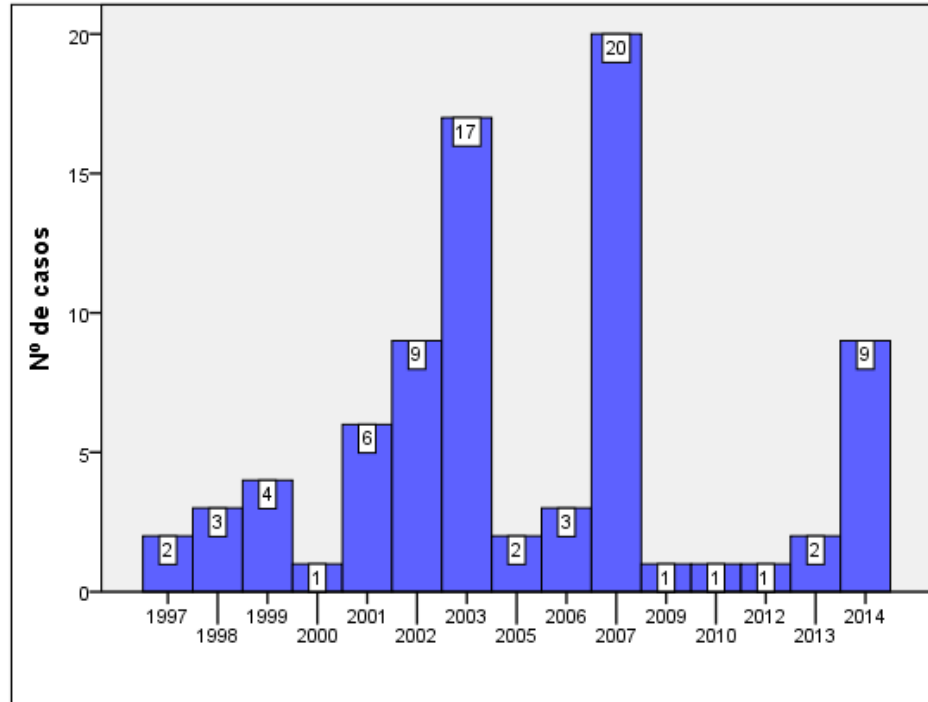


Gráfico N° 1: frecuencia de casos de leptospirosis según el año de diagnóstico

En cuanto a los meses de mayor incidencia fueron, marzo (n=12; 14,81%), abril (n=28; 34,57%) y mayo (n=19; 23,46%), representando el 72,84% del total y en concordancia con los meses de mayor cantidad de lluvias en nuestra localidad (gráfico n°2).

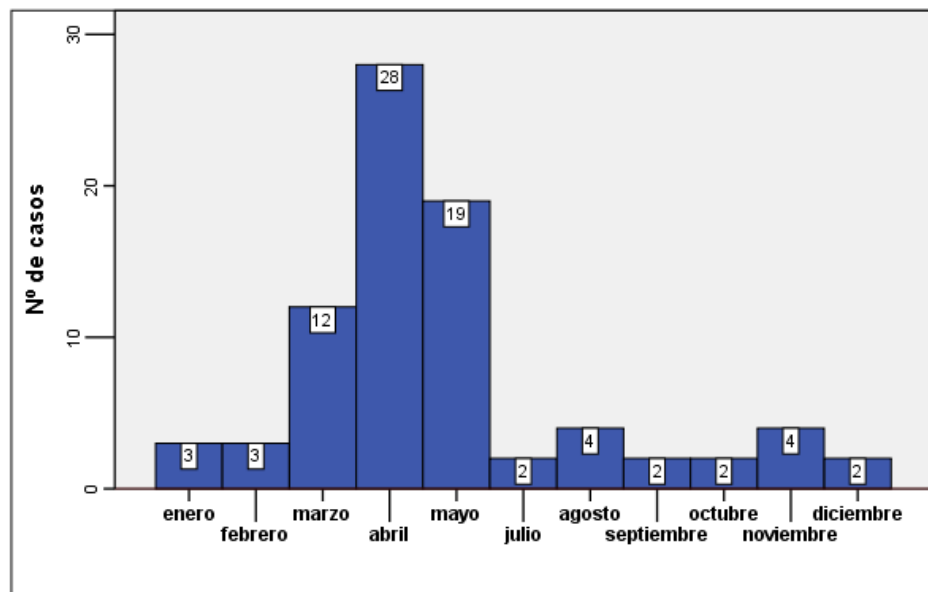


Gráfico 2: incidencia de casos de leptospirosis según los meses del año

Los síntomas y signos de presentación más frecuentes fueron: fiebre, cefalea, mialgias, ictericia. Dentro de los hallazgos de laboratorio, los más frecuentes fueron la eritrosedimentación elevada, neutrofilia, hipertransaminasemia, leucocitosis, alteraciones del sedimento urinario, elevación de la cpk, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal. Un total de 46 personas (56,8%) tuvieron síntomas digestivos (vómitos, diarrea y/o dolor abdominal) y 34 personas (42%) presentaron compromiso respiratorio clínico (tos, disnea y/o hemoptisis). La plaquetopenia se observó en 22 (27%) casos y 25 (31%) tuvieron alteraciones en la Rx de tórax.

Las frecuencias de presentación de los síntomas, signos y estudios complementarios junto con el análisis bivariado de cada una se detallan en el cuadro 1.

**Cuadro 1:** recuento (nº) y porcentaje de las variables analizadas. Punto final y valor de p de cada una.

VARIABLE	FRECUENCIA nº y %	MALA EVOLUCIÓN CLÍNICA		VALOR p
		SI (n=18)	NO (n=63)	
<b>SINTOMAS</b>				
<b>Mialgias</b>	<b>67 (83%)</b>	<b>11</b>	<b>56</b>	<b>0,006</b>
<b>Cefalea</b>	<b>59 (72%)</b>	<b>7</b>	<b>52</b>	<b>&lt;0,001</b>
Vómitos	30 (37%)	7	23	NS
Diarrea	24 (30%)	5	19	NS
Tos	22 (27%)	6	16	NS
Dolor Abdominal	22 (27%)	5	17	NS
<b>Disnea</b>	<b>17 (21%)</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SIGNOS</b>				
Fiebre	64 (79%)	14	50	NS
Ictericia	37 (46%)	10	27	NS
Inyección Conjuntival	30 (37%)	5	25	NS
<b>Hemoptisis</b>	<b>17 (21%)</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>0,034</b>
Hepatomegalia	15 (18%)	6	9	NS
Petequias	3 (4%)	2	1	NS
<b>Compromiso Resp. Clínico (T, D o H)</b>	<b>34 (42%)</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>0,016</b>
Compromiso Digestivo Clínico (V, D o DA)	46 (57%)	8	38	NS
<b>LABORATORIO</b>				
Eritrosedimentación Elevada	66 (81%)	14	52	NS
Neutrofilia	60 (74%)	13	47	NS
Cualquier Alteración Renal	60 (74%)	14	46	NS
Hipertransaminasemia	50 (62%)	11	39	NS
Leucocitosis	48 (59%)	12	36	NS
Sedimento Urinario Alterado	42 (52%)	8	34	NS
CPK Elevada	38 (47%)	11	27	NS
Hiperbilirrubinemia	35 (43%)	9	26	NS
<b>Insuficiencia Renal</b>	<b>31 (39%)</b>	<b>12</b>	<b>19</b>	<b>0,003</b>
<b>Plaquetopenia</b>	<b>22 (27%)</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>0,004</b>
Líquido Cefalorraquídeo Alterado	9 (11%)	3	6	NS
Leucopenia	2 (2,5%)	1	1	NS
<b>OTROS</b>				
<b>Rx de Tórax Patológica</b>	<b>25 (31%)</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Electrocardiograma Alterado</b>	<b>5 (6%)</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0,008</b>
Brote inundaciones	33 (41%)	5	28	NS

Las variables que tuvieron una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado y que se consideraron mas representativas fueron introducidas en un modelo de regresión logística múltiple, con el fin de predecir la variable dependiente (MEC). Se tuvo en cuenta el nº total de casos para dicha regresión, contrastando solamente 7 de las variables estadísticamente significativas. En dicho modelo la presencia de plaquetopenia y alteraciones en la radiografía de tórax al ingreso, se

identificaron como factores de riesgo independientes de mala evolución clínica. La presencia de cefalea se considera factor protector. El modelo explica el 51% de la variable dependiente (R cuadrado de Nagelkerke: 0,51). En el cuadro 2 se detallan los resultados de la regresión, con sus respectivos OR (exp B) y el intervalo de confianza del 95%.

Cuadro 2: análisis multivariado de las variables asociadas a MEC. Valor de p e IC (95%).

Variables	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Cefalea	-2,029	,008	0,131	0,029	0,590
Plaquetopenia	2,192	,016	8,950	1,516	52,837
Rx patológica	2,903	,001	18,225	3,077	107,966

Los 2 sujetos fallecidos presentaron alteraciones en la Rx. de tórax y requirieron ARM. De los 4 que presentaron miocarditis, ninguno falleció, 3 estuvieron en UTI y 1 requirió ARM.

## DISCUSIÓN

La mortalidad observada en nuestra serie fue baja, solo 2 muertes (2,5%). Las tasas de mortalidad reportadas para casos de leptospirosis varían ampliamente, con valores menores al 10% en general (6-8) y superando el 10 o el 50% en el caso del síndrome de Weil y en el síndrome de hemorragia pulmonar severa respectivamente (9,10). La discordancia en la mortalidad puede atribuirse a los distintos criterios de inclusión en dichos trabajos, a la diversidad de formas clínicas y a lo inespecífico de los cuadros mas leves que incluso no llegan a la consulta médica.

Los motivos por los cuales es tan amplio el rango de severidad del cuadro de leptospirosis no está esclarecido al día de hoy. No se ha establecido asociación entre la severidad de la enfermedad y el serotipo del patógeno (11-13). En un estudio local (14) que incluyó 182 casos confirmados en un periodo de 6 años, el serotipo más prevalente fue *L. icterohaemorrhagiae*, coincidiendo con el reporte previo de 30 años antes (15).

Aunque el tratamiento antibiótico precoz acorta la duración de la fiebre, de la insuficiencia renal y la estadía hospitalaria (16,17), no se ha demostrado su impacto en la mortalidad. Esto sugiere el rol potencial de las comorbilidades previas en los resultados de los pacientes, e inclusive de cierto postulado inmunológico como base para las formas clínicas severas de dicha enfermedad (18).

La presentación clínica más común es un síndrome febril inespecífico con fiebre, cefalea y mialgias, las cuales se presentaron conjuntamente en 43 casos (53%), similar al de otros reportes de Argentina y el exterior (14,19-25). Una gran proporción de los casos reportados se presentan con complicaciones severas como ictericia e insuficiencia renal aguda. Esto puede reflejar el hecho que los médicos tratantes reconocen la enfermedad a través de sus manifestaciones graves, observación que es reportada frecuentemente en los centros de vigilancia de varias regiones alrededor del mundo (2,19,24,26). La inyección conjuntival, un signo clínico característico de leptospirosis (24,27), se documentó en un 37% de los pacientes de nuestra serie. En el reporte de Vanasco et al. (14) dicho hallazgo clínico se verificó en una gran proporción (43%) de pacientes con sospecha de leptospirosis, el cual fue significativamente más prevalente en los casos confirmados (55%).

Con frecuencia los pacientes afectados de leptospirosis tienen manifestaciones pulmonares, variando la prevalencia entre un 20-70% de los casos (28). Los síntomas varían ampliamente desde formas leves a moderadas representadas por disnea, tos no productiva y hemoptisis a formas severas con síndrome de distress respiratorio agudo o hemorragia pulmonar masiva (28-34). En nuestra serie el 42% presentó síntomas respiratorios y el 31% infiltrados en la Rx de tórax; siendo estos últimos predictores de mala evolución clínica.

La afectación renal se observa frecuentemente en pacientes con leptospirosis, variando entre 50-80% de los casos según la serie y adoptando diversas formas como piuria, hematuria, proteinuria, disuria (3,7,35,38). Sin embargo la insuficiencia renal es menos frecuente y se presentaría en la mitad

de los casos de afectación renal. La insuficiencia renal se ha definido de diferentes maneras. En algunos casos se basó en datos analíticos y en otros tuvieron en cuenta la diuresis horaria para evaluar la presencia de oliguria (30,37). Pertuiset et al. reportaron que al definir la insuficiencia renal por datos analíticos, esta se asoció a mortalidad en 21% de los casos (38). Otros autores como Seguro et al. encontraron mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia renal aguda oligúrica en relación a aquellos con diuresis conservada (39).

En nuestra serie, la presencia de Insuficiencia renal aguda definida por parámetros analíticos, no mostró asociación estadística con mala evolución clínica en el análisis multivariado. Esto podría deberse al grado variable de alteración renal observada, ya que de los 31 casos donde se demostró insuficiencia renal, solo 20 tuvieron valores de creatinina iguales o mayores de 2 mg/dl, es decir formas no tan severas y por otro lado a la baja mortalidad observada en nuestra serie.

En cuanto a la rabdomiólisis, cuando es severa, se ha reportado que podría incrementar la severidad de la insuficiencia renal (40,41). Solbrig et al. afirman que en formas severas de leptospirosis con altas tasas de mortalidad (50%), se observaron signos de rabdomiólisis en al menos 48% de los casos (42). En nuestra serie evaluamos la elevación de la Creatinfosfokinasa (CPK), observándose en un alto porcentaje (47%) tanto en el contexto de rabdomiólisis como de miocarditis sin encontrar asociación estadística con mala evolución clínica y hallando solo elevaciones discretas en pacientes con miocarditis.

La leptospirosis puede cursar con anormalidades electrocardiográficas. Dussarat et al. reportaron que la prolongación del intervalo PR, la aparición de alteraciones de la repolarización y la presencia de fibrilación auricular estaban asociados a peor pronóstico en su serie de casos (43). En contraste con las anormalidades electrocardiográficas, que son reportadas frecuentemente, la aparición de signos de insuficiencia cardíaca es rara, aunque la insuficiencia cardíaca en estos casos podría relacionarse con la mayor parte de casos fatales (44). De hecho, en estudios necrópsicos de pacientes que murieron de leptospirosis aguda revelaron miocarditis intersticial en 50% a 100% de los casos (45). En nuestra serie la prevalencia de miocarditis fue baja (5%) y la manifestación electrocardiográfica más frecuente fue la alteración del segmento ST, con una alteración global y difusa de la motilidad en el ecocardiograma.

A diferencia de otros trabajos, como el reportado previamente por Pertuiset et al. (38), tanto la presencia de leucocitosis como la neutrofilia no se asoció a mal pronóstico.

En nuestro modelo la presencia de plaquetopenia (menor a 100.000/mm<sup>3</sup>) y alteraciones en la radiografía de tórax al ingreso, se identificaron como factores de riesgo independientes de mala evolución clínica. Los OR respectivos fueron 9 y 18. Si bien ambos alcanzaron la significación estadística, los intervalos de confianza del 95% fueron algo extremos, lo que pudo deberse al tamaño muestral y a que el modelo solo explica el 51 de la variable dependiente según lo expresado por la R cuadrado de Nagelkerke (0,51). Por su parte la cefalea se presentó como un factor de protección ya que su OR fue menor de 1 (0,131) siendo estadísticamente significativo y también con un amplio rango de valores del intervalo de confianza del 95%. La hipótesis a comprobar es por qué la cefalea ha sido un factor protector en nuestra serie. Planteamos la posibilidad que la consulta precoz de los pacientes, con síntomas inespecíficos, sobretudo en época de inundaciones donde la sociedad se encuentra mas alerta respecto a las posibles infecciones asociadas con la misma, permita el diagnóstico y tratamiento oportuno y eso redunde en la menor tasa de complicaciones en dicho grupo, aunque esto no lo hemos podido comprobar en nuestra casuística.

En resumen, la leptospirosis es una enfermedad prevalente en nuestro medio en temporada de lluvias y durante inundaciones de centros urbanos. Nuestra experiencia concuerda con los reportes de la literatura, en cuanto a la amplia variabilidad en su presentación clínica, evolución y gravedad.

## **CONCLUSION**

En nuestra serie histórica de casos de leptospirosis que requirieron internación, la presencia de plaquetopenia y alteraciones en la radiografía de tórax al ingreso, se identificaron como factores de riesgo independientes de mala evolución clínica. Por su parte la presencia de cefalea se considera factor protector. Si bien 18 pacientes tuvieron mala evolución clínica, la mortalidad observada fue baja.

Agradecimiento: Dra. María Luz Rodeles, Médica Clínica, Secretaría de Investigación, FCM, UNL.



## Referencias

1. Sarkar et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002; 66(5):605–610.
2. Doudier et al. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Apr ;12(4):299-300.
3. Kristine Holk, Susanne Vinther Nielsen and Tove Rønne. Human leptospirosis in denmark 1970-1996: an Epidemiological and Clinical Study. *Scand J Infect Dis* 2000 ;32:533-538.
4. Lomar AV, Diament D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* , 2000 ;14: 23–39.
5. Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva:World Health Organization, 1982.
6. Bourrier P, Chennebault JM, Achard J, et al. Leptospiroses: analyse retrospective de 99 cas observes en 10 ans dans le Centre-Ouest de la France. *Med Mal Infect* 1988 ; 1:4–8.
7. Heath CW Jr, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States: analysis of 483 cases in man, 1949-1961 (Part 1). *N Engl J Med* 1965; 273:857–64.
8. Heath CW Jr, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States: analysis of 483 cases in man, 1949-1961 (Part 2). *N Engl J Med* 1965; 273:915 – 22.
9. Cleau D, Jobard JM, Bretl E, et al. Foie et leptospiroses. *Sem Hop Paris.* 1991; 67:1742 – 8.
10. McBride AJA, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2005; 18: 376–386. pmid:16148523.
11. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard COR, Callender J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J* 1990; 39:27 – 34.
12. Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, et al. Aspects epidemiologiques, cliniques, biologiques et evolutifs de la leptospirose: a propos de 30 observations recueillies en Aquitaine. *Rev Med Interne* 1994; 15:452 – 9.
13. Martone WJ, Kaufmann AF. Leptospirosis in humans in the United States, 1974-1978. *J Infect Dis* 1979; 140:1020 – 22.
14. N.B. Vanasco et al. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005)*Acta Tropica* 107 (2008) 255–258.
15. Cacchione, R., Castelli, E., Saraví, M.A., Martinez, E. Difusión e importancia de la Leptospirosis animal y humana en la Argentina. *Med. Vet.* 1980; 61: 236–245.
16. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 327:433–5.
17. McClain JBL, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984; 100:696 – 8.
18. McBride, AJ; Athanazio, DA; Reis, MG; Ko, AI. "Leptospirosis". *Current opinion in infectious diseases.* Oct 2005; 18 (5): 376–86.
19. Yersin, C., Bovet, P., Merien, F., Wong, T., Panowsky, J., Perolat, P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): a population-based study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59, 933–940.
20. Ko, A.I., Galvao Reis, M., Ribeiro Dourado, C.M., Johnson Jr., W.D., Riley, L.W. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet.* 1999; 354, 820–852.
21. Vanasco, N.B., Sequeira, G., Dalla Fontana, M.L., Fusco, S., Sequeira, M.D., Enría, D. Descripción de un brote de leptospirosis en la ciudad de Santa Fe, Argentina, marzo-Abril de 1998. *Rev. Panam. Salud Publica.* 2000; 7, 35–40.
22. Vanasco, N.B., Fusco, S., Zanuttini, J.C., Dalla Fontana, L., Manattini, S., Prez, et al. Brote de leptospirosis humana luego de una inundación. Reconquista (Santa Fe), 1998. *Rev. Arg. Microbiol.* 2002; 34, 124–131.
23. Vanasco, N.B., Kemerer, R., Oliva, M.E. Brote de leptospirosis rural en un tambo de la provincia de Entre Ríos, Argentina, febrero-marzo 2003. *Salud (i) Ciencia.* 2004; 12, 26–31.
24. Levett, P.N. Leptospirosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14, 296–326.
25. Yang, H.Y., Hsu, P.Y., Pan, M.J., Wu, M.S., Lee, C.H., Yu, C.C., Hung, C.C., Yang, C.W. Clinical distinction and evaluation of leptospirosis in Taiwan—a case-control study. *J. Nephrol.* 2005; 18, 45–53.

26. Zaki, S.R., Shieh, W.J., the Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua. *Lancet*. 1996; 347, 535–536.
27. Duval G, Michault A, Carre P, et al. Syndrome de detresse respiratoire de l'adulte avec hemorragie intrapulmonaire au cours des leptospiroses ictero-hemorragiques. *Rean Soins Intens Med Urg* 1987; 4:195 – 9.
28. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:705 – 9.
29. Duval G, Guerot E, Guiserix J, et al. Leptospiroses ictero-hemorragiques graves. *Rean Soins Intens Med Urg* 1990; 6:473 – 9.
30. Carre P, Arvin-Berod C, Duval G, Michault A. Manifestations pulmonaires predominantes au cours des leptospiroses ictero-hemorragiques. *Rev Mal Respir* 1985; 2:343 – 9.
31. Chee HD, Ossenkoppelle GJ, Bronsveld W, Thijis LJ. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira icterohaemorrhagiae* infection. *Intensive Care Med* 1985; 11:254 – 6.
32. Berendsen HH, Rommes JH, Hylkema BS, Meinesz AF, Sluiter HJ. Adult respiratory failure with leptospirosis [letter]. *Ann Intern Med* 1984; 101:402.
33. Allen P, Rafferty S, Phelan D. Massive pulmonary hæmorrhage due to leptospirosis. *Intensive Care Med* 1989; 15:322 – 4.
34. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:705 – 9.
35. Kennedy ND, Pusey CD, Rainford DJ, Higginson A. Leptospirosis and acute renal failure — clinical experiences and review of the literature. *Postgrad Med J* 1979; 55:176 – 9.
36. Farrar WE. *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:1813 – 6.
37. Raoult D, Jeandel P, Mailloux M, Rougier Y. Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1983 Nov; 32(6):1464.
38. Pertuiset E, Fen-Chong M, Duval G, Genin R. Aspects cliniques et facteurs pronostiques des leptospiroses ictero-hemorragiques de l'adulte. *Rev Med Interne* 1988; 9:487 – 93.
39. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990; 55:146 – 51.
40. Hory B, Saint-Hillier Y, Leroy J, Estavoyer JM. Rhabdomyolyse massive au cours des leptospiroses: 6 observations. *Rev Med Interne* 1993; 14:427.
41. Strobel M, De-La-Vareille B, Coquard JL, Gabriel JM, Fournie MH, Lacave J. La leptospire: une cause rare de rhabdomyolyse. *Med Mal Infect* 1992; 22:874 – 5.
42. Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's disease) [letter]. *J Infect Dis* 1987; 156:692 – 3.
43. Dussarat GV, Cointet F, Capdevielle P, Le Bris H, Brethes B. Manifestations cardiaques au cours des leptospiroses: a propos de 15 cas observes en Nouvelle-Caledonie. *Ann Cardiol Angeiol* 1988; 37:449 – 53.
44. de-Brito T, Morais CF, Yasuda PH, Lancellotti CP, Hoshino-Shimizu S, Yamashiro E. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81:207 – 14.
45. Ramachandran S, Perera MVF. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977; 71:56 – 9.