

## Colecistopatía como manifestación de enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México

Víctor Huggo Córdova Pluma,\* César Augusto Vega López,\*\* Rafael Vera Urquiza,\*\*\* Guillermo León Merino,\*\*\*\* Juan José Calva Mercado,<sup>1</sup> Gabriel Israel Soto Nieto,<sup>1</sup> Myrna Gloria Candelaria Hernández,<sup>2</sup> Jorge Chirino Romo<sup>3</sup>

### RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad de distribución mundial, perteneciente al grupo de las zoonosis, que puede infectar a seres humanos y animales. El 90% corresponde a la forma anictérica y 10% a la icterica o enfermedad de Weil. Una de las manifestaciones de la enfermedad de Weil es hepática, y se caracteriza por aumento en la concentración sérica de bilirrubinas y moderado de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. La enfermedad de Weil puede imitar un cuadro de colecistitis. Se han reportado casos de colecistitis acalculosa aguda como una manifestación rara de la leptospirosis en adultos.

Se reporta el caso de un paciente masculino de 42 años de edad, que ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal, debido a que tenía un cuadro clínico caracterizado por mialgias, artralgias, cefalea y fiebre. Durante su estancia cursó con un cuadro clínico, por exámenes de laboratorio y gabinete, compatible con colecistitis acalculosa. Se intervino quirúrgicamente por sospecha de síndrome de Weil. Se trató con doxiciclina y el estudio serológico de *Leptospira interrogans* corroboró el diagnóstico y evolucionó a la mejoría. La enfermedad de Weil puede imitar un cuadro clínico similar a una colecistitis aguda; por eso debe tenerse en mente ante factores de riesgo para adquirir la enfermedad.

**Palabras clave:** *Leptospira interrogans*, enfermedad de Weil, colecistitis, doxiciclina

### ABSTRACT

Leptospirosis is a worldwide zoonosis disease. The 90% of the cases corresponds to the anicteric form and 10% of the cases to the icteric form or Weil's disease.

One of the manifestations of Weil's disease is in the liver which is characterized by increased serum bilirubin and moderate increase in transaminases and alkaline phosphatase. Weil's disease can mimic cholecystitis and have been reported cases of acute acalculous cholecystitis as a rare manifestation of leptospirosis in adults.

We present the case of a 42 year old man who was attended at the Internal Medicine ward of the Hospital "Angeles del Pedregal" because of clinical symptoms characterized by myalgias, arthralgias, headache and fever. During his stay he had a clinical picture, laboratory and imaging consistent with acalculous cholecystitis, he was underwent a surgical procedure and with suspicion of Weil syndrome we initiated management with doxycycline and the serology for *Leptospira interrogans* confirmed the diagnosis and evolved towards improvement. Weil's disease can mimic a clinical picture similar to acute cholecystitis, so it must be considered if risk factors for acquiring the disease.

**Key words:** *Leptospira interrogans*, Weil disease, Cholecystitis, Doxycycline

\* Jefe de Posgrado y Vinculación, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

\*\* Médico internista adscrito al Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México, DF.

\*\*\* Médico residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México DF.

\*\*\*\* Médico cirujano general, adscrito al Departamento de Cirugía General, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

<sup>1</sup> Médico infectólogo, Hospital Ángeles del Pedregal.

<sup>2</sup> Médica hematóloga y oncóloga, Departamento de Hematología, Hospital Ángeles del Pedregal.

<sup>3</sup> Médico residente de Cirugía General, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma. Camino a Santa Teresa numero 1055, colonia Héroes de Padierna, México D.F. Correo electrónico: huggoc@hotmail.com

Recibido: 30 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Vera-Urquiza R, León-Merino G, Calva-Mercado JJ, y col. Colecistopatía como manifestación de enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México. Med Int de Mex 2012;28(2):196-201.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La leptospirosis es una infección de distribución mundial que pertenece al grupo de las zoonosis y puede infectar a seres humanos y animales. Es una infección que afecta a poblaciones urbanas y rurales. El primer caso de leptospirosis en México se informó en 1920 y, desde entonces, se ha manifestado en nuestro país como casos aislados o brotes epidémicos. Como ocurre con algunas enfermedades infecciosas, su diagnóstico suele pasar inadvertido, lo que adquiere relevancia en los casos que generan insuficiencia orgánica múltiple y que pueden provocar la muerte del paciente. Las formas de presentación clínica de la enfermedad, como la leptospirosis anictérica y la forma ictérica, también conocida como síndrome de Weil, de los que 90% de los casos corresponden a la forma anictérica y 5 a 10% a la forma ictérica, que es la manifestación más grave de la enfermedad.

Este escrito tiene como propósito reportar un caso de síndrome de Weil en un habitante de la Ciudad de México.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedentes de tabaquismo suspendido hace 10 años, con índice tabáquico de 31 paquetes-año; realiza actividad aeróbica tres veces por semana. Dos semanas previas a su internamiento viajó a Cuernavaca y al Estado de México. Tiene como mascota un perro. Niega padecer enfermedades crónico-degenerativas.

El padecimiento se inició dos días antes de su ingreso, con un cuadro caracterizado por mialgias, artralgias y cefalea holocraneana, opresiva, de intensidad 8/10, sin irradiaciones. Luego de 24 horas tuvo fiebre cuantificada en 38°C por lo que se automedicó ibuprofeno, con mejoría parcial del cuadro, motivo por el que ingresó por el servicio de Urgencias. A su llegada se encontró con tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 38.4°C. Se trató con analgésicos y se inició protocolo de estudio para síndrome febril.

Mientras el paciente estuvo hospitalizado cursó con cefalea y fiebre, en ocasiones sin respuesta a los analgésicos y antipiréticos. Debido a la persistencia de la cefalea, dos días después de su ingreso se le realizó una tomografía de cráneo simple y con contraste en la que se documentó un nivel hidro-aéreo en el antro maxilar izquierdo sugerente

de sinusitis, sin evidencia de alteraciones en el parénquima cerebral. Tuvo trombocitopenia incluso de 41,000 células por mcL, leucopenia de 3,300 células por mcL y linfopenia de 198 células por mcL. También se le efectuaron estudios de gota gruesa y serología anti-dengue IgG e IgM que resultaron negativos.

Al quinto día de su ingreso se agregaron: ictericia, estertores crepitantes basales en el hemitórax izquierdo y hepatalgia. En los estudios de laboratorio se documentó un patrón colestásico, con elevación de bilirrubinas totales a 2.44 mg/dL a expensas de bilirrubina directa de 2.18 mg/dL, fosfatasa alcalina total de 425 U/L, gamaglutamil transpeptidasa de 244.7 U/L y discreta hipertransaminasemia (TGP de 75.1 U/L y TGO de 97 U/L). En el ultrasonido de abdomen se encontró hepatoesplenomegalia, engrosamiento de la pared vesicular sin cálculos en su interior (Figuras 1 y 2). En la radiografía de tórax se apreciaba derrame pleural bilateral de predominio derecho y una opacidad basal derecha compatible con un foco neumónico. Ante la sospecha de infección por *Leptospira interrogans* se le indicó tratamiento antimicrobiano con doxiciclina, y se solicitó la búsqueda de anticuerpos IgM e IgG.

En la colecistectomía laparoscópica se encontró colecistitis. Fue necesario realizarle esplenectomía debido al sangrado en ese órgano. En el periodo postquirúrgico inmediato estuvo hemodinámicamente estable. Recibió la



Figura 1. Ultrasonido de hígado y vías biliares que muestra engrosamiento de la pared vesicular.



**Figura 2.** Ultrasonido de hígado y vías biliares que muestra ausencia de cálculos en el interior de la vesícula biliar.

vacuna contra neumococo. Se reportó serología para VIH negativa y por patología se diagnosticó colecistitis crónica leve, con edema de la pared vesicular.

En los cultivos no creció ningún microorganismo. Se encontró aumento en las cifras de IgM contra leptospira a 17 unidades (valores normales menores a 10 U) y de IgG a 15 unidades (valores normales menores a 10). Tuvo mejoría clínica y fue dado de alta al décimo octavo día de estancia intrahospitalaria con diagnóstico final de enfermedad de Weil. En la actualidad permanece asintomático y con normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.

## DISCUSIÓN

La leptospirosis es la zoonosis más extendida en el mundo.<sup>1,2</sup> La forma severa es la enfermedad de Weil, que se asocia con alta mortalidad. La descripción original de la enfermedad la realizó Adolf Weil en 1886.<sup>1,2</sup> La "espiroqueta" la identificaron Inada e Ido en 1914. Se denomina leptospirosis al estado infeccioso de la bacteria leptospira y se han asignado diferentes nombres: enfermedad de Weil, ictericia espiroquetósica, espiroquetosis icterohe-morrágica, etc.<sup>3</sup>

La distribución mundial de esta enfermedad no se conoce con certeza.<sup>4</sup> La Organización Mundial de la Salud estima que se registran alrededor de 500,000 casos al año en el mundo, con variaciones según las características del clima: en regiones templadas entre 0.1-1 caso por cada 100,000 habitantes y en regiones húmedo-tropicales de

10 a 100 casos por cada 100,000 habitantes. Cuando hay brotes en población de alto riesgo, la incidencia puede ser mayor. Se espera que a mediados del 2011 se publiquen los resultados del grupo "Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group" (LERG) por la OMS, que valorará la repercusión de esta enfermedad en el mundo.<sup>5</sup>

En México se identificó por primera vez en 1920 por Noguchi y Klieger, en Yucatán.<sup>6</sup> La mayor parte de los reportes epidemiológicos registrados en la bibliografía nacional son de corte seroepidemiológico.<sup>7</sup> El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica documentó 18 casos durante el año 2010. Los estados con mayor incidencia fueron: Sonora, Sinaloa, Colima, Guerrero y Veracruz.<sup>8</sup>

Se consideraba una enfermedad ocupacional, aunque en la actualidad se sabe que los dos grupos que se consideran especialmente en riesgo son las personas que viven en áreas urbanas, en situaciones precarias y los granjeros.<sup>7</sup>

Los factores de riesgo para leptospirosis son ocupacionales, como: la ganadería, producción de leche de vaca y cultivo de plátano; contacto directo o con orina contaminada de animales; exposición recreativa, caminata en el campo, cazar, nadar, acampar o realizar deportes que impliquen exposición al suelo y agua contaminada; así como viajes a regiones con alta precipitación pluvial.<sup>9</sup>

La leptospira es una espiroqueta con estructura helicoidal, flexible, espiralada y móvil. Pertenece a un grupo de bacterias que diverge, tempranamente, en su evolución. Es un aerobio obligado con características de bacteria grampositiva y gramnegativa. Suele infectar a los animales y sólo afecta a los humanos de forma ocasional.<sup>10</sup> Históricamente se clasifica en dos grandes grupos, según su serología: *Leptospira interrogans* (forma patógena) y *Leptospira biflexa* (forma saprofítica). Cada grupo se divide según sus serovares (taxón básico) con la técnica de aglutinación después de absorción cruzada con antígenos homólogos.

Hace poco se estableció una clasificación genética, con especial utilidad taxonómica. Está demostrado que la distribución mundial de serovares no es uniforme ni estable. Los reservorios más comunes de la *Leptospira interrogans* se encuentran en las ratas (*Leptospira icterohaemorrhagiae*), en los perros (*Leptospira canicola*), en el ganado y los cerdos (*Leptospira pomona*).<sup>11,12</sup>

Esta espiroqueta coloniza los túbulos renales de los animales y se elimina por la orina.<sup>13</sup> Se trasmite por contacto

con animales, al ingerir alimentos o líquidos contaminados con orina de los animales portadores y puede penetrar por pequeñas heridas o por las mucosas (nasal, oral o conjuntivas). La transmisión de humano a humano prácticamente es nula.<sup>14</sup> Puede aislarse de la circulación minutos después de ser inoculada y se detecta en múltiples órganos al tercer día de la infección. Tiene diferentes formas de evadir al sistema inmunitario innato, sobre todo burlando el sistema de complemento y evitando la fagocitosis.<sup>15</sup> El tiempo de incubación suele ser de 7 a 12 días, aunque puede variar entre 2 y 20 días.

Las manifestaciones sistémicas son consecuencia de la invasión a los órganos diana: riñón, pulmón e hígado con el consecuente daño endotelial sistémico.<sup>11</sup> Hay autores que sugieren que la afección a los vasos sanguíneos debe entenderse como un fenómeno similar a un proceso séptico con activación y daño endotelial, más que la vasculitis sistémica clásica puesto que los ensayos clínicos y experimentales han fallado en asociar la vasculitis con las lesiones comunes a órganos diana.<sup>16</sup>

Las descripciones típicas de la enfermedad sintomática incluyen: presentación bifásica o forma anictérica y enfermedad fulminante. La presentación bifásica ocurre en 85 a 90% de las veces. Su fase inicial o septicemia se caracteriza por bacteremia que, típicamente, dura una semana. Casi todos los casos detectados padecen fiebre de inicio súbito. Cursa con cefalea, mialgias severas, inyección conjuntival, anorexia, náusea y vómito. La desaparición de los síntomas coincide con la fase inmunitaria en la que se producen anticuerpos y se acompaña de la excreción de la espiroqueta en la orina. La fiebre puede reaparecer 3 a 4 días después de la remisión con un cuadro bifásico de la enfermedad.

La enfermedad de Weil o leptospirosis icterica es el caso de este paciente. Se trata de la forma más severa de la enfermedad. Se presenta en 5 a 10% de todos los pacientes y puede tener una mortalidad incluso de 5 a 10% de los casos. Este cuadro se manifiesta en la segunda fase de la enfermedad o desde el principio, con una progresión continua. Las manifestaciones clínicas varían en términos de severidad y síntomas.<sup>17</sup>

La cefalea suele ser severa, como la que sufrió el paciente del caso aquí reportado. Es similar a un cuadro por dengue, con dolor retro-ocular y fotofobia. En el líquido cerebroespinal suele encontrarse pleocitosis de predominio polimórfico.

La meningitis aséptica puede manifestarse hasta en un cuarto de todos los casos de leptospirosis. Las manifestaciones neurológicas en la primera fase se caracterizan por alteraciones del sensorio y meningismo. En la segunda fase puede haber: cefalea, vómito y datos de irritación meníngea.

La afección hepática se caracteriza por aumento en la concentración sérica de bilirrubinas, suele ser muy elevada y puede tomar de días a semanas en normalizarse. El incremento de las transaminasas es moderado, y es menor en el caso de la fosfatasa alcalina. La ictericia se relaciona con un proceso de colestasis por sepsis, más que por daño hepatocelular. La leptospirosis puede imitar un cuadro de colecistitis (fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y signo de Murphy). También se han reportado cuadros de colecistitis acalculosa aguda, como una manifestación rara de la leptospirosis en adultos.<sup>18</sup> La función hepática regresa a la normalidad con la recuperación de la fase severa, sin dejar secuelas.

En el caso aquí reportado el paciente tuvo un cuadro clínico de colecistitis aguda y la imagen por ultrasonido demostró el engrosamiento de la pared, en ausencia de cálculos vesiculares, ni dilatación de la vía biliar. Por lo anterior se sospechó un cuadro de colecistitis acalculosa aguda. Por patología se demostró importante edema en el contexto de una colecistitis crónica leve a moderada.

Los hallazgos ultrasonográficos (engrosamiento irregular heterogéneo con zonas hipoecóicas en su interior) podrían ser compatibles con colecistitis enfisematosa, que se descartó al momento de la cirugía. Las enfermedades sistémicas (hepatitis) o la colecistitis acalculosa pueden coexistir en un proceso séptico, como el descrito, en cuyo caso la colecistectomía percutánea puede ser diagnóstica y terapéutica.<sup>19</sup> Lo anterior podría explicar los hallazgos por patología y por imagen.

La causa del sangrado no se conoce del todo. No se logró identificar un sitio de sangrado, pero el paciente tuvo un descenso en la hemoglobina de 3 g por dL en los seis días previos a la cirugía. Se documentó trombocitopenia severa con concentraciones inferiores a 50,000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, lo que es un hallazgo frecuente en el síndrome de Weil, pues se presenta en 50 a 80% de los pacientes.<sup>20</sup> La coexistencia de trombocitopenia e insuficiencia renal se asocia con mal pronóstico.

A pesar de la evidencia de un proceso de anemia hemolítica por esquistocitos en el frotis periférico y alteraciones

en las pruebas de coagulación, no se concluyó que tuviera un proceso de coagulación intravascular diseminada, ni de púrpura trombocitopénica trombótica. Estudios en animales y en humanos han demostrado, ocasionalmente, coagulación intravascular diseminada,<sup>21</sup> síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica.

La insuficiencia renal se ha reportado en 16-40% de los casos. Característicamente no es oligúrica y se asocia con hipocalemia. En el caso mencionado el paciente padeció azotemia, con elevación de las cifras de creatinina sérica, que revirtieron con el aporte de líquidos. Esto puede suceder cuando el cuadro se agrava.<sup>12</sup> Cuando hay oliguria, ésta es un predictor de mortalidad. En la histología se observan: nefritis intersticial y necrosis tubular aguda.<sup>22</sup>

La afección pulmonar se manifiesta en 20 a 70% de los casos. Las manifestaciones son varias: tos, disnea, hemoptisis y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En este caso el paciente tuvo disnea con datos de consolidación e infiltrados alveolares difusos. Aunque no cursó con hemoptisis, la hemorragia pulmonar es una complicación esperable y debe sospecharse. En las radiografía se aprecia infiltrado alveolar en parches que suelen juntarse y formar grandes áreas de consolidación, lo que indica áreas de hemorragia intra-alveolar e intersticial. Puede haber derrame pleural. En pacientes con leptospirosis severa los infiltrados alveolares y la disnea son marcadores de mal pronóstico.

Quizá el corazón esté más afectado de lo que suele reportarse. En el caso aquí comunicado no se documentó la afectación cardíaca, a pesar de haberse buscado intencionalmente el bloqueo aurículo-ventricular, la pericarditis, las alteraciones en la repolarización o arritmias.

Lo común es que los pacientes refieran mialgias severas, como en el caso aquí descrito. La mayoría tiene discreta rabiomilolisis, aunque puede ser severa. Una toxina liberada por la espiroqueta puede causar daño muscular directo o ser efecto de la invasión muscular que genera inflamación y destrucción.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospira en el humano<sup>22</sup> el diagnóstico diferencial debe realizarse con: dengue, paludismo, pielonefritis, brucelosis, hepatitis viral, toxoplasmosis, meningitis, encefalitis, neumonía e influenza. El cultivo microbiológico y la identificación son complejas. El diagnóstico se hace con la prueba de aglutinación microscópica (patrón de referen-

cia), tiene como inconvenientes requerir tiempo, mantener vivo al microorganismo y que pocos laboratorios realizan esta prueba. La detección de anticuerpos IgM por ELISA tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 90%.<sup>24</sup>

En el paciente del caso aquí reportado el diagnóstico se fundamentó en una prueba positiva para ELISA, alta sospecha clínica por la presentación del cuadro, los estudios de laboratorio que apoyaron el diagnóstico, haber descartado cualquier otra posible causa y la buena respuesta al tratamiento.

La mayoría de los casos son de alivio espontáneo. El tratamiento se basa en: medidas de apoyo y tratamiento con antibióticos. Los regímenes antimicrobianos dependen de la gravedad del cuadro. *In vitro*, la leptospira es sensible a casi todos los antibióticos.<sup>13</sup> Se recomienda doxiciclina para los cuadros leves; la ampicilina y la penicilina G para las formas severas. La ceftriaxona puede ser una opción con la ventaja de requerir menos dosis diarias y ser más costo-efectiva.<sup>13</sup> El tratamiento inicial es empírico, sobre todo en los primeros cinco días, en los que se ha demostrado se acorta el tiempo de la enfermedad.<sup>23</sup> Cuando se administra en la fase tardía la eficacia clínica es superior y se reduce la tasa de mortalidad.<sup>24</sup>

En los humanos, las vacunas disponibles no inducen protección a largo plazo y no proveen inmunidad cruzada contra los serovares no incluidos en la vacuna. En la práctica internacional, la vacuna se indica, principalmente, a personas con exposición laboral. Se conoce poco de su capacidad para controlar una epidemia.<sup>7</sup> La indicación profiláctica de antibióticos (doxiciclina) ha demostrado un beneficio poco claro en la seroconversión o las consecuencias clínicas de la infección.<sup>25</sup>

Lo común es que el cuadro remita en 15 días. Históricamente se creía que el paciente se recupera *ad integrum*. En la actualidad hay reportes que demuestran la coexistencia de enfermedad crónica con evidencia inmunológica en la sangre y la orina de la leptospira.<sup>26</sup> Cuando se agrava en 10 a 18%<sup>5</sup> pueden llevar a complicaciones mortales. Las más comunes son: hemorragia pulmonar, choque resistente e insuficiencia renal.<sup>27</sup>

En muchos países se está trabajando en: determinar la repercusión mundial verdadera de la leptospirosis; tener métodos más rápidos para poder establecer el diagnóstico; crear protocolos para responder a una posible epidemia;<sup>7</sup> desarrollar vacunas para humanos más seguras y efectivas.<sup>28</sup>

La leptospirosis es una preocupación de salud pública importante debido a su gran distribución, el riesgo de epidemias y su potencial mortalidad cuando no se da el tratamiento adecuado en las formas graves.<sup>7</sup> Este caso resalta que una manifestación de la enfermedad de Weil puede ser un cuadro similar a la colecistitis aguda que, asociado al proceso séptico, lo convierte en un verdadero reto diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Weil A. Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectiouskrankheit. *Deutsche Archive für Klinische Medizin* 1886;39:209.
2. Alston JM, Brown HC. The Epidemiology of Weil's Disease. *Proc R Soc Med* 1937;30(6): 741-756.
3. Erosa BA. Leptopirois. *Rev Biomed* 2001;12:282-287.
4. Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005;51:174-178.
5. Leptospirosis: an emerging public health problem. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(6):45-50.
6. Noguchi H, Klieger J. Immunological studies with a strain of *Leptospira* isolated from a case of yellow fever in Mérida, Yucatán. *J Exp Med* 1920(32):67-70.
7. Vado-Solís IA, Cárdenas-Marrufo MF, Laviada-Molina H y col. Estudio de casos clínicos e incidencia de leptospirosis humana en el estado de Yucatán, México, durante el periodo 1998 a 2000. *Rev Biomed* 2002;13:157-164.
8. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Casos por entidad federativa de Enfermedades Zoonóticas hasta la semana epidemiológica 6 del 2011. Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.
9. Slack A. Leptospirosis. *Aust Fam Physician* 2010;39(6):495-498.
10. Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Patol Clin* 2005;52(4):246-256.
11. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:755-769.
12. Borbolla-Sala, Manuel E, y col. Leptospirosis durante la contingencia ambiental por inundación en Tabasco 2008. *Salud Tab* 2009;15(2-3):860-867.
13. Adler B, De La Peña A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol* 2010;140:287-296.
14. Cinco M. New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences. *New Microbiologica* 2010;33:283-292.
15. Medeiros FDR, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Tropical* 2010;115(1-2):155-162.
16. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1-8.
17. Anton Aranda E. Colecistitis alitiásica aguda asociada con leptospirosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93(11):740-746.
18. Van Breda Vriesman AC, Engelbrecht MR, Smithuis RH, Puylaert JB. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:495-501.
19. Edwards CN, Nicholson GD, Everard CO. Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1982;31:827-829.
20. Chierakul W, Tientadaku P, Suputtamongkol Y, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):254-260.
21. Abdulkader RCRM, Silva MV. The kidney in leptospirosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2101-2120.
22. Norma Oficial Mexicana NOM-029-SSA2-1999 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospirosis en el humano.
23. WHO/ILS. *Leptospirosis Humana: Guía para el Diagnóstico, Vigilancia y Control* (en Castellano, 2008).
24. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al. Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988;1:433-435.
25. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007342.
26. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B, Sánchez SME, Soriano J, Rivera RHH, Garibay SV. Leptospirosis crónica en México: diagnóstico microscópico y evidencias que respaldan su existencia e importancia. *Rev Mex Patol Clin* 2009;56:157-167.
27. Dupont H, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997;25:720-724.
28. Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. *J Postgrad Med* 2005;51(3):210-214.