

Leptospirosis factores de riesgo, diagnóstico y manejo actualizado

Leptospirosis risk factors, diagnosis and updated management

Izquierdo Vásquez, Jessica Valeria
Universidad de Cuenca
valito2031.vi@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-1517-3146>

Bravo Roche, Genaro
Universidad de Guayaquil
genaro.bravor@ug.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0006-7873-5690>

Robles Urgilez, María
Universidad Católica Santiago de Guayaquil -
Universidad de Guayaquil
maria.robles05@cu.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5457-7102>

Robles Urgilez, Alexandra
ICT CIC YASUNÍ
alexandratatianaroblesurgilez@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3953-1541>

Guayaquil – Ecuador
<http://www.jahjournal.com/index.php/jah>

Journal of American health
Julio - Diciembre vol. 6. Num. 1 – 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative

Commons Atribución-NoComercial-Compartir
Igual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 15 DE FEBRERO 2023

ACEPTADO: 13 DE MAYO 2023

PUBLICADO: 27 DE JULIO 2023



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad endémica con potencial epidémico transmitida por el contacto directo o indirecto con agua o suelo contaminado a través de la orina de animales infectados, especialmente ratas. El objetivo fue determinar los factores de riesgos, diagnóstico y manejo actualizado de esta enfermedad. A través de una revisión bibliográfica de fuentes secundarias de los últimos cinco años. Los principales factores de riesgo se relacionan con la exposición al suelo o agua infectados con leptospiras, los grupos más vulnerables incluyen agricultores, ganaderos, militares y trabajadores de alcantarillados. El diagnóstico clínico puede resultar ambiguo, no obstante, la adecuada historia clínica es clave para lograr un diagnóstico oportuno, respaldado por hemocultivos, pruebas serológicas y PCR. El tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad, desde el uso de doxiciclina en casos leves hasta penicilina G y ceftriaxona en casos más graves. La leptospirosis es una enfermedad zoonótica que afecta principalmente a áreas tropicales. Sin embargo, existe una limitada conciencia en diversos sectores sociales sobre su transmisión y control, por lo que la detección temprana y las opciones de tratamiento siguen siendo fundamentales en la lucha contra esta enfermedad. **Palabras Clave:** Diagnostico, leptospira, endémico, factores de riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

Leptospirosis is an endemic disease with epidemic potential transmitted by direct or indirect contact with water or soil contaminated by the urine of infected animals, especially rats. Through a bibliographic review of secondary sources of the last five years, the associated risk factors have been identified and the knowledge about the management and diagnosis of this disease has been updated. The main risk factors are related to exposure to leptospira-infected soil or water, the most vulnerable groups include farmers, ranchers, the military, and sewage workers. The clinical diagnosis can be ambiguous; however, the adequate clinical history is key to achieve a timely diagnosis, supported by blood cultures, serological tests and PCR. Treatment varies depending on the severity of the disease, from the use of doxycycline in mild cases to penicillin G and ceftriaxone in more severe cases. Leptospirosis is a zoonotic disease that mainly affects tropical areas. However, there is limited awareness in various social sectors about its transmission and control, so early detection and treatment options

remain essential in the fight against this disease.

Keywords: diagnosis, leptospira, endemic, risk factors, treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia creciente en la salud pública a nivel mundial, se estima que aproximadamente el 20% de las enfermedades infecciosas emergentes son causadas por bacterias del género leptospira, en este caso la *Leptospira interrogans* con más de 200 variedades serológicas o serovariedades (1), (2), (3). Es endémica mundialmente, causa alrededor de 100000 casos anualmente y 1000 muertes por esta causa (1), (4). Afecta comúnmente a poblaciones de escasos recursos y provoca una morbilidad y mortalidad significativas (5) siendo el periodo de incubación variable entre 2 a 20 días, sin embargo, es común durante los primeros 7 a 13 días del contacto con el patógeno (6).

Entre los factores de riesgo pueden afectar animales domésticos como silvestres, desde ratas, perros, ganado, cerdos, ovejas y caballos (7), así como afecta a animales también se ven infectados los seres humanos (1) por contacto indirecto con un huésped a través de la piel herida, con abrasión o membranas mucosas de boca nariz, con suelo o agua contaminada por estos animales, así como con aguas contaminadas por leptospira donde este microorganismo ingresa en nuestro al torrente circulatorio, (7) también puede deberse al contacto directo, (8). Sin embargo, no se trasmite de persona a persona. Entre las ocupaciones los trabajadores agricultores, veterinarios, granjeros, leñadores, alcantarillados, militares y nadadores se ven en riesgo (9)..

Por lo general, el paciente presenta dos fases, primero la fase septicémica la cual va a presentar un comienzo abrupto seguido de cefaleas, mialgias, fiebre, tos, faringitis y en cierto pacientes incluso hemoptisis, es rara la presencia de esplenomegalia y de hepatomegalia, la fase dura entre 4 a 9 días y los síntomas empiezan a disminuir junto a la fiebre (10) (11). Luego tenemos la fase de inmunidad, esta se da entre los días 6 y 12 de la enfermedad y como su nombre lo dice vamos a observar la presencia de anticuerpos en el suero, la fiebre y demás síntomas van a desaparecer, sin embargo, puede existir una meningitis y puede acompañarse de compromiso pulmonar grave con hemorragia, la fase suele tener una duración entre 4 a 30 días (12) (13).

Las pacientes embarazadas poseen riesgo de abortos, incluso durante el periodo de convalecencia (14) (15). Por último, la manifestación más grave de la leptospirosis poco habitual es el Síndrome de Weil o leptospirosis icterica manifiesta por ictericia, anemia, fiebre continua y alteración en el estado de conciencia del paciente, van a presentar manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, petequias, hemoptisis, equimosis y púrpura, en ciertos pacientes puede haber trombocitopenia, entre los 3 a 6 días del inicio de los síntomas se puede dar disfunción hepatocelular y renal, donde la disfunción renal se acompaña de proteinuria, piuria y hematuria y por el lado hepático sus lesiones serán menores y la curación será completa (16).

La Leptospira no es visible por medio de microscopia de campo brillante lo que limita el diagnostico para ciertos sectores, por ello se utilizada la microscopia de campo oscuro o de contraste de fase (17). El tratamiento por lo general se realiza con penicilina y doxiciclina, pero en casos graves puede utilizarse penicilina G y ceftriaxona (18). El pronóstico de los pacientes suele ser favorable, a menos que la patología evolucione a su forma grave y esta lesione los tejidos del hígado, riñón, pulmones o meninges (19).

En este contexto se abordará los aspectos más relevante y actualizado sobre la leptospirosis para reconocer sus síntomas, realizar el manejo oportuno y tratamiento adecuado de acuerdo con su gravedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio bibliográfico en PubMed y Scielo, Science direct, Google académico, latindex y otros buscadores relevantes con el objetivo de realizar una investigación actualizada sobre la leptospirosis. La recopilación de datos se centró en publicaciones secundarias de los últimos cinco años anteriores a la fecha de esta publicación, utilizando palabras clave como "leptospirosis", "factores de riesgo", "diagnóstico" y "manejo actualizado".

En total, se identificaron inicialmente 6,390 artículos relacionados con el tema. Posteriormente, se llevó a cabo un proceso de selección en el cual se escogieron 34 investigaciones completas y actualizadas que cumplieran con los criterios de inclusión. Se priorizaron los estudios de revisión narrativa o sistemática que abordaban aspectos relevantes de la leptospirosis, tales como síntomas, manejo oportuno y tratamiento adecuado según la gravedad de la enfermedad. Se consideraron tanto artículos redactados en idioma inglés como en español para su inclusión en el análisis.

Con el fin de asegurar la calidad y relevancia de los datos recopilados, se excluyeron los artículos que correspondían a cartas al editor y memorias de congresos, ya que estos podrían contener información menos rigurosa o preliminar. Se buscó seleccionar estudios científicos de alto nivel que aportaran una base sólida para la investigación y el análisis de la leptospirosis.

Este enfoque metodológico permitió obtener una amplia revisión de la literatura científica reciente sobre la leptospirosis, abordando de manera integral los factores de riesgo asociados, las estrategias de diagnóstico y las opciones de manejo disponibles en la actualidad.

3. RESULTADOS

Actualmente es de importancia creciente en la salud pública a nivel mundial, y se estima que aproximadamente el 20% de las enfermedades infecciosas emergentes son causadas por bacterias del género *Leptospira* siendo las inundaciones las ratas y otros roedores son los principales factores de riesgos y reservorios (20). Las condiciones ambientales que favorecen la supervivencia de la *Leptospira*, es decir que los ambientes contaminados, así como con determinantes socioeconómicos y

ocupacionales están relacionados con la exposición. Se estima que alrededor del 40% de los casos de leptospirosis están vinculados a actividades agrícolas y a la manipulación de animales infectados, por ello grupos poblacionales, como los trabajadores agrícolas, los habitantes de áreas rurales y las personas con condiciones de vida precarias, presentan una mayor susceptibilidad a la enfermedad; por esto las estrategias de prevención y control implementadas en diferentes contextos pueden reducir la incidencia de la enfermedad, (21).

Con esta revisión se actualizó y se determinó varios hechos relevantes, tales como que existe una mayor incidencia de la patología durante los meses de mayor lluvia que propician las inundaciones y con ello mayor número de roedores en el ambiente diseminando la enfermedad en su orina, además se pudo observar que existen riesgos laborales que propician el riesgo de contraer la enfermedad, como los agricultores al estar en contacto con estas aguas contaminadas.

Respecto a las manifestaciones clínicas se ha descrito una amplia variedad desde infecciones leves y autolimitadas hasta enfermedades graves con complicaciones potencialmente mortales. Se estima que entre el 5% y el 10% de los casos de leptospirosis son graves, y la letalidad varía entre el 5% y el 20% en casos no tratados (22).

El diagnóstico temprano y preciso de la leptospirosis desempeña un papel fundamental en el manejo adecuado de la enfermedad y en la prevención de complicaciones graves. Sin embargo, las pruebas diagnósticas actualmente disponibles presentan limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad. Se estima que las pruebas serológicas, basadas en la detección de anticuerpos, tienen una sensibilidad que oscila entre el 60% y el 90%, dependiendo de la fase de la enfermedad. Además, se requiere una infraestructura de laboratorio adecuada y personal capacitado para llevar a cabo estas pruebas de manera precisa. (22), (20).

A pesar de ser una enfermedad prevenible y tratable, la leptospirosis continúa representando un desafío en términos de su diagnóstico y manejo adecuados. Se estima que aproximadamente el 90% de los casos de leptospirosis no son diagnosticados correctamente debido a la falta de conocimiento sobre la enfermedad y la disponibilidad limitada de recursos diagnósticos. Además, se estima que menos del 10% de los casos reciben el tratamiento adecuado, lo que resalta la necesidad de mejorar la detección temprana y la gestión clínica de la enfermedad (21).

Tabla # 1 Factores de Riesgos y métodos diagnóstico de leptospirosis

| Aut or | Revista | Index ación | País | Pobla ción | Laborat orio de Prueba | FR |
|---|---|-------------|------------------|------------|--|--|
| Maria Zambra no Leonel Lazo, Carlos Bulnes, Rigober to Fimia (2021) | Centro agrícola | Latin dex | Mana bí, Ecuador | 107 | Presencia de anticuerpo para leptospirosis | Los ganaderos y agricultores, trabajadores de matadero, masculinos constituyen una alerta significativa de peligro al estar expuestos a reservorios animales o ambientes contaminados con Leptospira, a mayor humedad la leptospira puede vivir más días |
| Gustavo Cedeño , Juan Gómez, María Chica, Angie Polo, William Perdom o, Yaliana Tafurt (2021) | Revista médica Risaralda | Scielo | Huila, Como bia | 61 | Prueba de ELISA | El incremento en el número de casos de Leptospirosis probablemente está asociado a la mala manipulación del agua y a la presencia de animales en el domicilio |
| Diana Chinchilla (2020) | Instituto Costarricense de investigación y Enseñanza en nutrición y salud | INCIE NSA | Costa Rica | 426 | Aglutinación Microscópica (MAT) | Los factores de riesgo aumentaron la probabilidad de estos pacientes de padecer la enfermedad debido al contacto directo que tenían con agua o suelo contaminado debido a su trabajo |
| Sandra Suecún, Diana Heredia , Yoryany Mulato, Martín Pulido (2017) | No refiere | Scielo | Colombia | 51 | Aglutinación Microscópica (MAT) | La Leptospirosis es una enfermedad de gran importancia y de elevada seropositividad en el departamento de Boyacá, principalmente en la población con riesgo ocupacional al trabajar con animales |

| | | | | | | |
|---|---|--------------|------|-----|---------------------------------|--|
| Roberto Dávila, Eucaris Agüero, Noemí Zuta, Lindomira Castro, Tomasa Cajas, Christia n Tinoco | Boletín de materiología y salud ambiental | Bvsalud.or g | Perú | 815 | Aglutinación Microscópica (MAT) | Los trabajadores, en su mayoría, masculinos, con edades comprendidas entre 20 y 50 años fueron los más vulnerables, se relaciona con el contacto directo con porcinos y sus derivados y en zonas rurales por falta de higiene y convivencia por animales |
|---|---|--------------|------|-----|---------------------------------|--|

Fuentes de investigaciones latinoamericanas

La tabla # 1 hace referencia a los datos obtenidos sobre los casos de distintos países de América latina como en el cual se detalla el sexo más frecuente de enfermedad, así como la ocupación con mayor incidencia y su manejo antibiótico para la mejoría clínica del paciente observamos que los factores de riesgo destacan la higiene, convivencia con animales, suelo contaminado con orina de animales con leptospirosis, animales en el domicilio, trabajadores (20) (23). Existe relación en la leptospirosis humana cuando se la compara con la humedad y la temperatura ambiental, esto debido a que cuando existe mayor humedad en el suelo le va a permitir a la leptospira poder vivir varios días además de la capacidad que tiene el suelo para almacenar el agua. (24) (25).

Tabla # 2 métodos diagnósticos

| Método diagnóstico | Descripción | Días de toma de muestra | Aguda | Crónica |
|---|--|--|-------|---------|
| Serología (MAT) | Prueba de aglutinación microscópica para detectar anticuerpos contra Leptospira en muestras de sangre, alta sensibilidad y especificidad, pero no tiene la capacidad de discriminar las diferentes clases de inmunoglobulinas IGM, IGG (tomar 2 muestras cada 15 días) Gold estándar | 1 a 2 semanas después del inicio de los síntomas | ✓ | ✓ |
| Serología (ELISA) | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) para detectar anticuerpos específicos en muestras de sangre, tiene baja sensibilidad y especificidad por lo que se emplea usualmente como prueba de tamizaje | 1 a 2 semanas después del inicio de los síntomas | ✓ | ✓ |
| Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | Amplificación y detección del ADN de Leptospira en muestras de sangre u otros fluidos corporales | Primeros 5-7 días después del inicio de los síntomas | ✓ | ✓ |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| Cultivo (medios de cultivo semisólidos como el medio de Fletcher enriquecido con suero de conejo, medio EMJH) | Aislamiento y cultivo de <i>Leptospira</i> a partir de muestras de sangre u orina, en sangre crecimiento lento, pero es útil conocer las cepas circulantes en un área determinada, Gold estándar | Primeros 5-7 días después del inicio de los síntomas y en y en orina segunda semana lo hace en orina y puede permanecer positiva hasta un mes después | ✓ | - |
| Hemocultivo | Aislamiento y cultivo de <i>Leptospira</i> a partir de muestras de sangre | Primeros 5-7 días después del inicio de los síntomas | ✓ | - |
| Cultivo de LCR | Aislamiento y cultivo de <i>Leptospira</i> a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo | Primeros 5-7 días después del inicio de los síntomas | ✓ | - |

Fuentes: (26), (27), (28)

La tabla 2 describe el diagnóstico de la leptospirosis dado por una combinación de hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. En algunos casos, puede ser necesario realizar pruebas adicionales, como análisis de función renal y hepática, pruebas de coagulación, entre otras, para evaluar el grado de afectación y monitorizar la progresión de la enfermedad. En la fase aguda de la leptospirosis, se pueden utilizar varios métodos de diagnóstico, como serología (MAT y ELISA), PCR, cultivo, hemocultivo y cultivo de LCR. En la fase crónica, los métodos de diagnóstico incluyen serología (MAT y ELISA) y PCR. En relación con los días de toma de muestra los intervalos de tiempo son generales y pueden variar dependiendo de las pautas y recursos disponibles en cada centro médico.

El diagnóstico es mediante hemocultivo como cultivo de líquido cefalorraquídeo, urocultivos, pruebas serológicas y PCR, y el Tratamiento de la enfermedad grave con penicilina G, ampicilina o ceftriaxona por vía parenteral, y los casos menos graves con doxiciclina, ampicilina o amoxicilina por vía oral (29)

La detección oportuna de la enfermedad y el inicio de manejo médico y antibiótico (penicilina cristalina) son esenciales en los casos severos. Otros pilares del tratamiento son: reanimación hídrica, soporte respiratorio y cardiovascular, hemodiálisis y diálisis peritoneal, o transfusiones sanguíneas dependiendo de la severidad de la enfermedad (28)

La penicilina tiene una penetración limitada a través de la barrera hematoencefálica (BHE), pero su permeabilidad aumenta en meninges inflamadas, lo que le permite alcanzar niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por lo tanto, está indicada para tratar complicaciones graves como la meningitis leptospirósica. Se debe tener precaución en pacientes con reinfección. La dosis recomendada en

adultos es de 1 a 6 millones de unidades internacionales (MUI) cada 4 a 6 horas por vía intramuscular (IM) o infusión intravenosa (IV), mientras que en niños y adolescentes es de 1×10^4 a 4×10^4 unidades internacionales cada 4 a 6 horas por vía IM o infusión IV. Por otro lado, la ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que posee un amplio espectro de acción contra bacterias gramnegativas. Tiene una gran capacidad de penetración a través de la BHE y una semivida plasmática más prolongada que otros antibióticos de la misma familia. Esto permite su administración en una sola dosis diaria (30).

4. DISCUSIÓN

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de impacto en salud pública que afecta a humanos y animales, representa el 20 % de las enfermedades emergente que causa alrededor de 100000 casos de infección anual y 1000 muertes anuales con potencial epidémico (1), se transmite a través del contacto con agua o suelos contaminados por la orina de animales infectados especialmente los roedores. Existe una relación estrecha entre la presencia de lluvias, lo que es crucial frente al cambio climático, las inundaciones grupos vulnerables como los agricultores, ganaderos, escolaridad y sexo masculino los que se exponen a un mayor riesgo de entrar en contacto con el patógeno causante de la leptospirosis, sin embargo según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), algunos países de América Latina tienen mayormente pacientes femeninas con leptospirosis como en Perú siendo de un 60% (24) , (31) .

Los síntomas pueden variar desde una enfermedad similar a la gripe hasta complicaciones más graves como Meningitis/meningo encefalitis, Hemorragia pulmonar con falla respiratoria, síndrome de Weil con fallo renal y hepático estimando que alrededor del 5% al 10% de los casos son graves, con una letalidad que oscila entre 5% y el 20% en casos no tratados (32). (3). Por ende, el diagnóstico y tratamiento pueden incidir en variabilidad sobre la gravedad y la letalidad de la enfermedad. La prevención de la leptospirosis involucra el control de roedores, el mantenimiento de condiciones sanitarias adecuadas, la educación sobre higiene y el uso de medios de protección preventivos sigue siendo una necesidad en muchas regiones del mundo, además el cambio climático puede influir en el aumento de eventos de inundaciones, lo que a su vez puede aumentar el riesgo de propagación de la leptospirosis y otras enfermedades transmitidas por el agua, para disminuir el impacto y reducir los riesgos asociados, tanto a nivel individual como colectivo, se puede adoptar prácticas sostenibles en nuestras actividades diarias, implementar planes de gestión del riesgo de inundaciones que incluyan medidas para evitar la contaminación del agua, saneamiento básico en áreas propensas a inundaciones, asegurando un acceso adecuado al agua potable y mejorando el manejo de aguas

residuales, mejorar la infraestructura de drenaje y controlar la propagación de enfermedades transmitidas por el agua, continuar con el monitoreo y vigilancia de enfermedades transmitidas por el agua, como la leptospirosis, para detectar brotes tempranos y tomar medidas rápidas de control y prevención, sobre todo Informar a la población sobre los riesgos asociados con las inundaciones y las medidas preventivas, como evitar el contacto con aguas contaminadas, promover una buena higiene personal y fomentar la vacunación de animales domésticos.

La leptospirosis es una enfermedad preocupante, si bien existen factores de riesgo asociados con ciertas ocupaciones y exposiciones ambientales, también es un desafío en términos de diagnóstico y manejo adecuados. Las pruebas diagnósticas disponibles presentan limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad, lo que dificulta la detección precisa de la enfermedad. Esto se refleja en el hecho de que un porcentaje de casos no son diagnosticados correctamente e implica un riesgo tanto para los pacientes individuales como para la salud pública en general. La detección temprana y las opciones de tratamiento adecuadas son fundamentales para lograr una recuperación favorable, si bien es cierto que existen limitaciones en las pruebas diagnósticas, esto no significa que sean inútiles. Las pruebas serológicas, como la aglutinación microscópica y ELISA, son herramientas valiosas en el diagnóstico de la leptospirosis. Si bien su sensibilidad puede variar según la fase de la enfermedad, siguen siendo útiles para identificar la presencia de anticuerpos. Además, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también puede ser utilizada para detectar el ADN de *Leptospira* en muestras de sangre u otros fluidos corporales, por ello es importante destacar que la enfermedad es prevenible y tratable.

5. CONCLUSIONES

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa grave y potencialmente mortal que afecta a humanos y animales en todo el mundo. Es crucial realizar un diagnóstico temprano para evitar complicaciones graves, y se recomienda utilizar pruebas de confirmación como las serológicas o la PCR para diagnósticos definitivos. El tratamiento con antibióticos con penicilina o ceftriaxona, doxiciclina de acuerdo con la gravedad y otros pilares del tratamiento como la reanimación hídrica, soporte respiratorio y cardiovascular, hemodiálisis y diálisis peritoneal, o transfusiones sanguíneas dependiendo de la severidad de la enfermedad, es fundamental la colaboración entre las comunidades, gobiernos y profesionales de la salud para lograr estrategias que logren disminuir el impacto de las lluvias y cambios climáticos para evitar la progresión de esta morbilidad, así como el control de la población de roedores y el uso de medidas de higiene y seguridad en áreas contaminadas.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Niza A. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2022; 22 (4): p. 150.
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2022 [cited 2023 Junio 13. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7377:2012-leptospirosis-informacion-detallada&Itemid=39617&lang=es#gsc.tab=0.
3. OPS. Organización Panamericana de Salud. [Online]. [cited 2023 Mayo 28. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/leptospirosis>.
4. Dávila R AEZNCLCTTC. *Bvsalud*. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/10/1397124/498-1580-1-pb.pdf>.
5. Senaka , Rajapakse. *Leptospirosis: clinical aspects*. 2022; 22(2): p. 14-17.
6. Kotton C. *UpToDate*. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/zoonoses-animals-other-than-dogs-and-cats?search=leptospirosis&source=search_result&selectedTitle=7~84&usage_type=default&display_rank=7.
7. Hernández P, Pabón L, Rodríguez M. *ECIMED*. [Online].; 2021 [cited 2023 06 12. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v73n1/1561-3054-mtr-73-01-e509.pdf>.
8. Day N. *UpToDate*. [Online].; 2023 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/leptospirosis-treatment-and-prevention?search=leptospirosis%20factores%20de%20riesgo&source=search_result&selectedTitle=2~84&usage_type=default&display_rank=2.
9. Day N. *UpToDate*. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/leptospirosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leptospirosis%20factores%20de%20riesgo&source=search_result&selectedTitle=1~84&usage_type=default&display_rank=1.
10. Schieffelin J. *UpToDate*. [Online].; 2023 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/lassa-fever?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=2~84&usage_type=default&display_rank=2.
11. Richards M, Roberts S. *UpToDate*. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/potential-health-hazards-in-travelers-to-australia-new-zealand-and-the-southwestern-pacific-oceania?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=3~84&usage_type=default&display_rank=3.
12. Sexton D, McClain M. *UpToDate*. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rocky-mountain-spotted-fever?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=9~84&usage_type=default&display_rank=9.

13. Spach D, Maguina C, Ordaya E. UpToDate. [Online].; 2023 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/south-american-bartonellosis-oroya-fever-and-verruqa-peruana?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=11~84&usage_type=default&display_rank=11.
14. Debra P. UpToDate. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=13~84&usage_type=default&display_rank=13.
15. Palazzi D. UpToDate. [Online].; 2023 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=13~84&usage_type=default&display_rank=13.
16. Wilson M. UpToDate. [Online].; 2023 [cited 2021 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/evaluation-of-fever-in-the-returning-traveler?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=20~84&usage_type=default&display_rank=20.
17. González A, Monroy Á, Filippo I. Dialnet. [Online].; 2018 [cited 2023 06 12. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiqu6-cuND_AhUNVTABHQmUC58QFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F6732640.pdf&usq=AOvVaw2e6zphRLMDHocApfgdlwj4&opi=89978449.
18. Barbour A. UpToDate. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/microbiology-pathogenesis-and-epidemiology-of-relapsing-fever?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=26~84&usage_type=default&display_rank=26.
19. Barbour A. 2020. [Online]. [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-relapsing-fever?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=29~84&usage_type=default&display_rank=29.
20. Aranzazu Ceballos Andrés David AHLOMDC. Leptospirosis en pediatría, un diagnóstico a tener en cuenta. *Rev. chil. infectol.* 2020 Diciembre; 37(6).
21. R. RP. Oportunidad diagnóstica y mortalidad por leptospirosis en la provincia Camagüey. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2023 Enero 10; 48.
22. Hernández-Rodríguez Patricia PLCRMF. Leptospirosis, una zoonosis que impacta a la salud: diagnóstico, tratamiento y nuevas alternativas de control. *Rev Cubana Med Trop.* 2021 Abril; 73(1).
23. Carranza A, Chang D, Gutierrez Y. Leptospirosis y enfermedad de Weil. 2020 Feb; 5(3).

24. Zambrano M, Pérez L, Bulnes C, Fimia R. Cagrícola. [Online].; 2021 [cited 2023 06 12. Available from: <http://cagricola.uclv.edu.cu/descargas/pdf/proximos/cag05.pdf>.
25. Gómez M, Rodríguez L, Eguilior M, Lozano M, Márquez R, Sánchez F, et al. Scielo. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/gsv37/0213-9111-gs-37-102288.pdf>.
26. INS. Instituto Nacional de Salud. [Online].; 2014. Available from: <http://hospitaldeyopal.gov.co/apc-aa-files/38666335313564666433653638646366/protocolo-leptospirosis.pdf>.
27. Yusti D AMAFP. Factores de riesgo sociales y ambientales relacionados con casos de leptospirosis de manejo ambulatorio y hospitalario. *Biomédica*. 2013; 33(117): p. 29.
28. Chaparro-Solano HM. Reto clínico en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis. *Revista Ciencias de la Salud*, vol. 13, no. 1, 2015. 2015; 13(1).
29. Buse ML, Schmidt CCoMFA.. Larry M. Bush , MD, FACP, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic; 2023 [cited 2023 mayo 10. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/espiroquetas/leptospirosis>.
30. Oriol López FB. Tratamiento de la leptospirosis humana. *Alternativa antibiotica*. *Archivos de Medicina*. 2015 abril 1; 11(2).
31. Meny P, Menéndez C, Ashfield N, Quintero J, Ríos C, Iglesias T, et al. Scielo. [Online].; 2019 [cited 2023 06 12. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ram/v51n4/0325-7541-ram-51-4-324.pdf>.
32. Silva Tfd, al e. *Leptospira* spp. in Free-Ranging Capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) from Midwestern Brazil. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2023 marzo 6; 23(3): p. 1.
33. Wilder A. UpToDate. [Online].; 2022 [cited 2023 06 12. Available from: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/yellow-fever-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leptospirosis%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=24~84&usage_type=default&display_rank=24.
34. Aranzazu A, Apraez L, Ortiz D. Scielo. [Online].; 2020 [cited 2023 06 12. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v37n6/0716-1018-rci-37-06-0728.pdf>.