

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y epidemiológicas de la leptospirosis en el departamento del Quindío, 2005-2006

Clinical and epidemiological characteristics of leptospirosis in the Quindío department (2005-2006)

Gregorio Sanchez Vallejo¹, Jorge E. Gómez Marín², Liliana Quintero Alvarez³, Martha Cecilia Castaño Cotrina⁴

Resumen

Objetivo. Describir el comportamiento clínico, epidemiológico y serológico de los pacientes con leptospirosis humana en el departamento del Quindío en un periodo de 2 años (2005-2006).

Diseño. Estudio prospectivo de serie de casos.

Resultados. Se diagnosticaron 38 casos de leptospirosis humana en el 2005 y 31 casos en el 2006, en el departamento del Quindío. En ellos se encontró una letalidad de 13% en el 2005 y de 3,2% en el 2006. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, mialgia, ictericia y cefalea.

La prueba MAT estandarizada fue el método diagnóstico confirmatorio. La variedad serológica icterohemorrágica se encontró con mayor frecuencia y estuvo presente en la mayoría de los casos de mortalidad. Los hallazgos paraclínicos más frecuentes fueron alteraciones de la función hepática (78%) y CPK elevada (60%).

Conclusiones. Contrario a lo que se cree, la leptospirosis sintomática en el departamento del Quindío no se encontró en la población rural sino en la población urbana. Al realizar la búsqueda, el diagnóstico y el tratamiento adecuado, se disminuyeron las complicaciones y la mortalidad, como se puede observar al comparar los años 2005 y 2006.

Palabras clave: *Leptospira*, microaglutinación, Colombia.

1 Médico Internista, Jefe Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío-Hospital Universitario San Juan de Dios -Armenia

2 Médico, Doctor en Ciencias Biomédicas. Director Grupo de Estudio en Parasitología Molecular (GEPAMOL). Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad del Quindío.

3 Médica Epidemióloga, Secretaria de Salud de Armenia Quindío.

4 Bacterióloga, Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) seccional Quindío

Abstract

Objective. To describe the symptoms, clinical laboratory results and outcome of patients with human leptospirosis in department of Quindío, during two years (2005-2006)

Methods. Case series

Results. 38 cases were confirmed in 2005 and 31 in 2006. Mortality occurred in 12% in 2005 and in 3% of the cases in 2006. The most important symptoms were fever, myalgias and headache. The MAT serological assay was the confirmatory test in all cases. The icterohemorrhagic serovar was the most frequent and it was found in the majority of the mortal cases. In 75% there was hepatic dysfunction as revealed by laboratory tests and in 70% of patients there was a rise in levels of creatin kynases enzymes.

Conclusions. Contrary to common belief, clinical leptospirosis in Quindío was not found in rural but in urban population. Between the two years in Quindío there were improvements in diagnosis and clinical treatment, leading to an important reduction in mortality.

Key words: *Leptospira*, Colombia, microagglutination.

Correspondencia: Dr. Gregorio Sánchez Vallejo, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Quindío, cra 14 cl 17N Av. Bolívar sexto piso, Armenia-Quindío, Colombia, E-mail: medicinainterna@uniquindio.edu.co y sangreg@une.net.co Tel. 7495959.

Fecha recibido: 13/02/2008; **Fecha aceptado:** 28/05/2008

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis endémica, reemergente, de distribución universal y con presentación ocasionalmente epidémica. Su resurgimiento se ha atribuido a factores exógenos como el clima, la constitución del suelo y la exposición del hombre al contacto directo o indirecto con los reservorios naturales (1). Es fundamentalmente una infección de los animales que afecta más de 160 especies, tanto salvajes como domésticas, las cuales constituyen el reservorio y la fuente de infección para el hombre (2). Las especies más afectadas son los roedores y los animales domésticos, especialmente el perro, el ganado bovino y el porcino. Como consecuencia de la infección, las *Leptospiras* colonizan los túbulos renales de los reservorios y son eliminadas por la orina. Dichas especies se convierten en portadores urinarios transitorios, como los caninos, los bovinos y los porcinos, o pueden ser portadores permanentes, como los roedores (3).

La infección del hombre se produce cuando de manera accidental entra en contacto con animales infectados o con agua, terrenos o lugares contaminados por la orina de los reservorios (1). Tradicionalmente, se ha considerado que tiene una clara vinculación ocupacional, asociada a trabajos que favorecen el contacto con los animales o sus productos, en trabajadores como veterinarios, criadores de animales, empleados de mataderos, tamberos, trabajadores rurales de zonas de humedales (arroceras y caña de azúcar), granjeros, trabajadores de alcantarillados y recicladores de residuos, entre otros (2). Sin embargo, los reportes recientes señalan que ahora se ve con más frecuencia leptospirosis sintomática en la población general. Así, por ejemplo, en el área urbana, los grupos de población más vulnerables son aquéllos con precarias condiciones de vivienda, sin saneamiento y que están expuestos a mayor contacto con roedores. Es un riesgo potencial para bañistas, deportistas y personas que acampan al aire libre en zonas infectadas o que participan en competencias deportivas de supervivencia (3).

Los reportes recientes en Colombia describen una prevalencia serológica en población de barrios periféricos en Cali de 23,3% (5) y, en Urabá, de 12,5% (4). Estos reportes demuestran que ha aumentado el número de casos diagnosticados en zonas suburbanas, situación que justifica la realización de estudios en áreas urbanas y rurales, como éste, sustentado en la aparición cada vez más frecuente de casos de leptospirosis sintomática en individuos de la población general en el departamento del Quindío. Se inició un análisis de los casos reportados de esta infección entre enero de 2005 y diciembre de 2006, con el fin de describir y caracterizar los aspectos clínicos, paraclínicos y epidemiológicos, y evaluar su repercusión en términos de morbilidad y mortalidad.

Materiales y métodos

Selección de la población y definición de casos. En este estudio prospectivo se analizaron todos los casos con fiebre, mialgias, cefalea e ictericia que consultaron desde el primero de enero de 2005 hasta el 30 de diciembre de 2006, a la red de atención de salud pública y privada del departamento del Quindío (puestos de salud, hospitales locales, hospital departamental universitario, clínicas de EPS y clínicas privadas) que atiende usuarios de todos los estratos sociales y de los diferentes regímenes de atención (vinculado, subsidiado, contributivo y privado).

La recolección de los datos se realizó en un formato que tenía el consentimiento previo de las instituciones donde se atendían los pacientes.

Se utilizaron las definiciones de caso establecidas por la Organización Panamericana de la Salud (6). De acuerdo con ello, hubo dos categorías:

- Caso sospechoso: toda persona con signos y síntomas sugestivos de la enfermedad, como cuadro febril agudo de instalación brusca, con intenso malestar, acompañado de fuertes mialgias (principalmente de miembros inferiores), cefaleas, congestión conjuntival, trastornos digestivos, ictericia, elementos de insuficiencia renal y fenómenos hemorrágicos, y con antecedentes epidemiológicos sugestivos de la infección.

Se consideraron así las personas que presentaban signos y síntomas de un proceso infeccioso inespecífico, con antecedentes epidemiológicos sugestivos y todo caso notificado como leptospirosis, hasta la demostración de lo contrario por los resultados de la correspondiente investigación epidemiológica.

- Caso confirmado: todo caso sospechoso y confirmado por una serología positiva mediante la prueba de microaglutinación (MAT), con aumento de cuatro veces o más de los títulos entre la fase aguda y la de convalecencia, tomados con un intervalo de dos semanas o más entre las dos muestras y estudiados en el mismo laboratorio.

En caso de disponer de una única muestra, consideramos como confirmatorio un título serológico igual o superior a 1/200 en MAT pues, aunque el Quindío está en la zona tropical, es una región no endémica para leptospirosis; en los casos descritos con títulos de 1/200 o más, la correlación clínico-serológica fue muy evidente.

Prueba de microaglutinación (MAT). Como prueba confirmatoria se utilizó la prueba diagnóstica de MAT específica para *Leptospira* y estandarizada en el laboratorio del Instituto Colombiano Agropecuario, laboratorio nacional de referencia para diagnóstico de esta zoonosis, siguiendo las recomendaciones del Centro Panamericano de Zoonosis (7). Esta prueba detecta tanto anticuerpos IgG como IgM (8).

De cada persona se tomó una muestra de 5 ml de sangre por venopunción. Las muestras se tomaron en tubo *vacutainer* sin anticoagulante, se dejaron coagular y el suero resultante fue enviado al laboratorio departamental del Instituto Colombiano Agropecuario (Armenia). En este instituto las pruebas están validadas para humanos. Se evaluó la reactividad de los anticuerpos contra *Leptospira* por medio de la prueba de MAT con un panel de 6 variedades serológicas de *Leptospira*: *hardjo*, *canicola*, *pomona*, *icterohaemorrágica*, *grippityphosa* y *bratislava*. Estas 6 variedades serológicas son las de mayor prevalencia en nuestra región, según estudios en humanos realizados por la Secretaría de Salud de Armenia en los años 2000 y 2004.

Las variedades serológicas incluidas fueron proporcionadas por la Fundación Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Salvador, Brasil. Las *Leptospiras* usadas como antígenos fueron cultivadas en medio líquido Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (Difco), y entre el día 4º y 10º de crecimiento, se ajustaron a un estándar de McFarland de 0,5. La prueba se realizó en microplacas de 96 pozos agregando 50 µl de cada antígeno a 50 µl del suero previamente diluido a 1:50 con solución salina amortiguada con fosfatos. Las placas se cubrieron e incubaron durante dos horas a 29 °C.

La prueba se interpretó como positiva al observar, por microscopía de campo oscuro y con objetivo de 10X, una aglutinación igual o mayor a 50% de las *Leptospiras* con, al menos, una de las variedades serológicas. Los sueros positivos se titularon mediante diluciones seriadas dobles. Por cada corrida de la prueba se montaron un control positivo, uno negativo y un control de antígenos.

Sólo en 20% de los casos se realizaron pruebas pareadas a los 10 días debido a los inconvenientes de seguimiento de los pacientes por las políticas administrativas de las instituciones de salud y el incumplimiento de los pacientes al no asistir ambulatoriamente a la muestra pareada a los 10 días.

Esta situación puede considerarse como un factor limitante de este estudio.

Organización y análisis de la información. Se calcularon las tasas de morbilidad, mortalidad y letalidad para cada

uno de los años analizados. Los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron por entrevista y de la historia clínica, y se consignaron en una ficha epidemiológica. En la historia clínica se evaluaron la evolución, las complicaciones y la respuesta al tratamiento. Los datos de las encuestas se digitaron y almacenaron mediante hojas electrónicas en el programa Excel, y se organizaron en tablas de frecuencias.

Resultados

Tasas de morbilidad y mortalidad. Los casos evaluados fueron 283 pacientes con sospecha clínica inicial (107 casos en el 2005 y 176 en el 2006). El 75% de los casos procedía de la zona urbana. El 80% eran hombres (226 casos sospechosos).

La prueba de MAT se practicó en 258 de 283 pacientes con síntomas (90%). La prueba fue positiva con títulos mayores de 1/200 en 69 casos (26,7%); con este resultado de laboratorio y la sospecha clínica, se consideraron como casos confirmados (38 casos en el 2005 y 31 casos en el 2006).

La tasa de incidencia de leptospirosis en el departamento del Quindío fue de 5,7 por 100.000 habitantes para el 2005 y de 4,7 por 100.000 habitantes para el 2006. Durante los dos años se presentaron 6 muertes entre los casos con diagnóstico clínico de leptospirosis; de ellos, 4 eran de Armenia, 1 de Salento y 1 de Pueblo Tapao (corregimiento de Montenegro). Tres tenían edad avanzada y su muerte se presentó con un desenlace rápido después de ser hospitalizados (48 a 72 horas).

La tasa de mortalidad por leptospirosis en el departamento del Quindío fue de 0,74 por 100.000 habitantes para el 2005 (5 pacientes) y de 0,14 por 100.000 habitantes para el 2006 (1 paciente). La tasa de letalidad de leptospirosis en el departamento del Quindío fue de 13% para el 2005 (5 de 38 pacientes) y de 3,2% en el 2006 (1 de 31 casos positivos).

Edad y frecuencia de síntomas. La leptospirosis clínica en el departamento del Quindío afectó a todos los grupos de edad, pero con un pico de mayor presentación en el grupo de 30 a 34 años y en el de 40 a 44 años (figura 1), lo cual posiblemente se relaciona con los aspectos ocupacionales.

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, mialgias, cefalea, ictericia y, en menor grado, síntomas gastrointestinales (tabla 1). El promedio del tiempo entre el inicio de los síntomas y la fecha de consulta fue de 7 a 10 días, y el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento fue de 8 a 12 días.

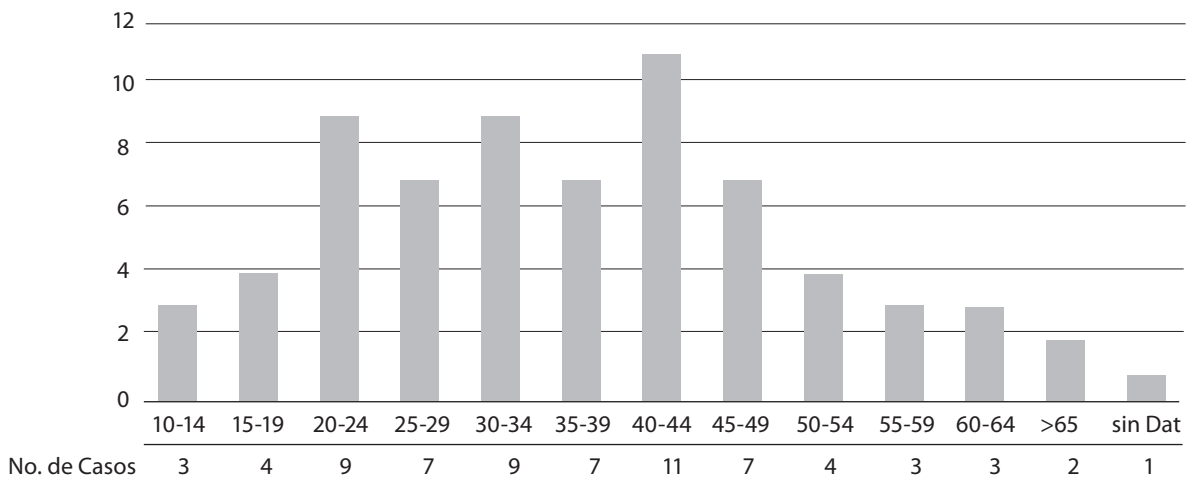
TABLA 1.

Manifestaciones clínicas en los casos de leptospirosis en el departamento del Quindío, 2005 y 2006

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	2005 (%) N=38	2006 (%) N=31
Fiebre	95	100
Mialgias	85	90
Cefalea	80	70
Ictericia	55	50
Conjuntivitis	15	20
Escalofríos	55	70
Diarrea	15	20

FIGURA 1.

Número de casos de leptospirosis por grupo de edad en el departamento del Quindío, 2005 y 2006



Resultados de las variedades serológicas por MAT. El 97% de los casos tuvieron anticuerpos que reconocieron a más de dos variedades serológicas, lo cual indica reacción cruzada. Sin embargo, en 55% de los casos positivos predominó una sola variedad serológica. Cuando se analizaron los casos donde hubo una sola variedad serológica predominante, la más frecuente fue *icterohemorrágica* seguida por *grypothiposa*. Los anticuerpos contra la variedad serológica *icterohemorrágica* fueron los predominantes en cuatro casos de mortalidad y, contra *pomona*, en uno. Las variedades serológicas *pomona* y *hardjo* se presentaron en el otro caso de muerte, con diluciones iguales de 1:400.

Otros resultados de laboratorio. Durante los dos años las alteraciones más frecuentes en las pruebas de laboratorio fueron las del perfil hepático y la CPK elevada (tabla

2). Llama la atención que hubo una variación significativa entre el 2005 y el 2006 en la leucopenia, cuya presencia pasó de 12% a 80% de los casos. En dos casos se encontró asociación con dengue clásico, pues se encontró positiva la prueba de IgM para dengue, además de las pruebas serológicas para *Leptospira*.

A todos los pacientes que ingresaron con síntomas sugestivos de leptospirosis o de síndrome febril icterico se les realizó IgM para dengue en el laboratorio departamental de referencia.

Tratamiento. El tipo de atención y manejo de los casos positivos de leptospirosis en el departamento del Quindío, 2005-2006, fue 70% hospitalario y 30% ambulatorio. La mayoría de los pacientes con leptospirosis clínica tuvieron

TABLA 2.

Alteraciones en el cuadro hemático y la función hepática en los pacientes con leptospirosis del departamento del Quindío, 2005-2006

PRUEBA DE LABORATORIO	2005 (%)	2006 (%)
Perfil hepático alterado (TGO-TGP-BIL)	75	82
CPK elevada (>2 veces valor normal)	60	66
Trombocitopenia moderada (50.000 -100.000)	40	35
Leucopenia moderada (2.000-5.000)	12	80
Creatinina elevada (>1,3)	0,8	1

un tratamiento hospitalario inicial con medicación intravenosa (penicilina cristalina, 2 millones, intravenosa, cada 4 horas), soporte hidroelectrolítico y soporte hemodinámico. Se utilizaron como antibióticos penicilina cristalina, 2 millones, intravenosa, cada 4 horas (80%), doxiciclina, 100 mg, por vía oral, cada 12 horas (18%), y otros antibióticos (ceftriazona, quinolonas) (2%).

Durante el año 2006 se recomendó en los centros de atención iniciar el tratamiento de la leptospirosis con penicilina cristalina en los pacientes hospitalarios y en los ambulatorios se usó doxiciclina oral. En los casos mortales se inició tratamiento con penicilina cristalina y se les agregó ceftriazona; 90% de los casos moderados recibieron penicilina cristalina con mejoría clínica notable; y los pacientes ambulatorios (casos leves) recibieron doxiciclina por vía oral.

Factores de riesgo. En la encuesta epidemiológica se encontró que la presencia de roedores o animales domésticos en la casa y las labores del campo fueron los factores de riesgo más frecuentes (tabla 3). Las variables utilizadas en la encuesta fueron: roedores en casa, presencia de animales domésticos, trabajos agrícolas, trabajos pecuarios, trabajos de construcción, ocupaciones de riesgo, vendedores ambulantes y antecedentes de baño y trabajo en ríos. En 15 casos no se detectaron factores de riesgo conocidos. La presencia de roedores en las casas se obtuvo por interrogatorio de los convivientes y, en algunos casos, por visitas y verificación directa de funcionarios de salud pública de la Secretaría de Salud del municipio de Armenia.

TABLA 3.

Factores de riesgo de acuerdo con la encuesta epidemiológica en los casos de leptospirosis en el departamento del Quindío, 2005-2006

FACTOR DE RIESGO	NÚMERO DE CASOS CON EL FACTOR DE RIESGO	PORCENTAJE
Presencia de roedores o animales domésticos en la vivienda	24	34,6
Trabajo agrícola	17	24,6
Trabajo en construcción	7	10,1
Antecedente de baño o trabajo en ríos	3	4,3
Ocupación de riesgo	3	4,3
No especificados	15	21,7
Total	69	

Discusión

La leptospirosis es una zoonosis que no tenía estudios clínicos ni epidemiológicos en los humanos en el departamento del Quindío, pero cuya presentación parece ser cada vez más frecuente.

En este trabajo se encontraron unas tasas de incidencia de leptospirosis sintomática de 5,7 y 4,7 por 100.000 habitantes para el 2005 y 2006, respectivamente, con una tasa de letalidad que pasó de 13% en el 2005 a 3,2% en el 2006.

La prueba de MAT fue positiva para el 26% de los casos con síntomas sugestivos de la infección. Estos hallazgos son similares, aunque no comparables, con el primer reporte de un brote epidémico en el departamento del Atlántico con 284 casos sospechosos y 47 casos confirmados (16%) y una letalidad del 17% (9), similar a la tasa de letalidad de 13% que encontramos durante el año 2005.

La prevalencia de leptospirosis urbana en este estudio está en contraposición a la idea tradicional de una enfermedad de comportamiento rural y en ocupaciones específicas. Este hallazgo coincide con descripciones de leptospirosis en áreas urbanas en diferentes países latinoamericanos como Brasil (10) y Perú (11), por lo que se concluye que la búsqueda de esta enfermedad se debe realizar en la población general y no en grupos específicos.

En este estudio se tuvo como factor limitante la obtención de la segunda muestra (pareada) de la MAT, ya que sólo se realizó en 20% de los pacientes por diferentes circunstancias ya mencionadas. Esta situación llevó a determinar que la mayoría de los casos se definieran como probables, por clínica sugestiva y títulos de MAT en una sola muestra de suero.

Con respecto a las variedades serológicas de *Leptospira* contra las cuales se encontró reactividad, la variedad serológica *icterohemorragica* fue la predominante. En este aspecto es diferente a lo encontrado en Cali (5), en pacientes asintomáticos en los cuales predominó *grypothyposa*, y similar a lo encontrado en Brasil, en donde se ha encontrado que la respuesta serológica está dirigida casi exclusivamente a la variedad serológica *icterohemorragica* (10).

Es importante resaltar que sería ideal incluir aislamientos locales para mejorar el desempeño de la prueba en la identificación de infecciones por *Leptospiras*. En este estudio, los anticuerpos encontrados estaban dirigidos a varias variedades serológicas en 97% de los casos. Las diferentes variedades serológicas han sido asociadas con diferentes reservorios. Tal es el caso del variedad serológica *gryppo-*

typhosa, que se ha asociado con mapaches, marsupiales y bovinos, de las variedades serológicas *icterohaemorrhagiae* y *copenhageni*, con ratas, y la variedad serológica *pomona*, con ganado porcino y bovino (5).

La gran reactividad con más de una variedad serológica podría explicarse por la cantidad de reacciones cruzadas que se presentan entre los distintos grupos serológicos y sus variedades serológicas, debido en parte a antígenos comunes entre las *Leptospiras*, o por anticuerpos que persisten de contactos infecciosos previos (5). De todas maneras, la prueba MAT permitió confirmar los casos y dar una impresión general acerca de los grupos serológicos circulantes en la población evaluada.

Las manifestaciones clínicas en nuestro medio no difieren mucho con respecto a lo reportado en la literatura mundial; la fiebre, la cefalea y la ictericia siguen siendo los hallazgos principales en la leptospirosis sintomática humana. El perfil hepático alterado predominó como la principal alteración paraclínica. Llama la atención la presentación frecuente de mialgias y su estrecha relación con la CPK elevada, que podrían ayudar, por ejemplo, en el diagnóstico diferencial con dengue.

Con respecto al tratamiento, se logró promover el uso de la penicilina cristalina en el manejo hospitalario inicial del paciente con leptospirosis, con una respuesta adecuada en 80% y el de doxiciclina en el manejo ambulatorio; los casos de leptospirosis grave o complicada recibieron penicilina cristalina y ceftriazona.

Se aumentó el uso de la MAT como método diagnóstico confirmatorio. A raíz de este estudio, se diseñaron recomendaciones para el manejo epidemiológico que han sido implementadas por la Secretaría de Salud Pública de Armenia. Esto ha permitido identificar los sitios considerados de gran riesgo para leptospirosis, mediante la aplicación de mapas de referencia geográfica que indican las zonas o comunas con mayor número de casos positivos.

Al analizar la encuesta de factores de riesgo epidemiológico, se encontró que los roedores en las casas, la presencia de animales domésticos y las labores de agricultura o ganadería, parecen ser la causa más frecuente de contagio. En forma llamativa se encontraron casos en los cuales existía el antecedente de natación o trabajo en el río.

Finalmente, se resalta que durante el análisis del comportamiento clínico de la leptospirosis se encontraron dos casos de muerte que tenían una coinfección con dengue clásico (IgM para dengue positivo). Es importante realizar estudios sobre inmunopatogénesis que permitan entender

lo que ocurre durante estas infecciones simultáneas, que tienen bastante probabilidad de ocurrir en zonas de gran endemicidad para ambas infecciones. Esta coinfección es una causa de mal pronóstico que necesita observación y seguimiento clínico en este aspecto, para sacar una conclusión que lleve a recomendaciones de manejo y de vigilancia epidemiológica.

Referencias

1. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:527-38.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Mathias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:757-71.
3. Meites E, Jay MT, Deresinski S, Shieh WJ, Kaki SR, Tompkins L, et al. Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:406-12.
4. Agudelo P, Restrepo M, Arboleda M. Situación de la leptospirosis en el Urabá Antioqueño Colombiano, estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana. *Cad Saude Publica.* 2007;23:2094-102.
5. Ferro BE, Rodríguez AL, Pérez M, Travi BL. Seroprevalencia de infección por *Leptospira* en habitantes de barrios periféricos de Cali. *Biomédica.* 2006;26:250-7.
6. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de caso: dengue y leptospirosis. Boletín Epidemiológico 2000;21 disponible en línea: http://www.paho.org/spanish/sha/be_v21n2-casos.htm (consultado el 20 de septiembre de 2007)
7. Myers DM. Leptospirosis. Manual de métodos para el diagnóstico de laboratorio (Nota técnica N° 30). Buenos Aires: Centro Panamericano de Zoonosis, OPS/OMS; 1985.
8. World Health Organization/Internacional Leptospirosis Society. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control, Geneva: OMS; 2003.
9. Epein PR, Cáliz O, Blanco J. Climate and disease in Colombia. *Lancet.* 1995;346:1243-4.
10. Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, Jonson WD Jr, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet.* 1999;354:820-5.
11. Johnson MA, Smith H, Joseph P, Gilman RH, Bautista CT, Campos KJ, et al. Environmental exposure and Leptospirosis, Perú. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1016-22.