



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REPORTE DE CASO

Coinfección brucelosis-leptospirosis, Urabá, Colombia. Reporte de caso

Laura Jaramillo^a, Margarita Arboleda^{a,*}, Verónica García^b y Piedad Agudelo-Flórez^b

^a Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Apartadó, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 29 de julio de 2013; aceptado el 3 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Brucelosis;
Leptospirosis;
Coinfección;
Urabá;
Colombia

KEYWORDS

Brucellosis;
Leptospirosis;
Coinfection;
Urabá;
Colombia

Resumen Se presenta un caso clínico de una coinfección de leptospirosis-brucelosis, en la región del Urabá antioqueño, en un paciente masculino de 45 años de edad con factores de riesgo ocupacionales, quien consultó inicialmente por síndrome febril prolongado y síntomas generales poco específicos además de manifestaciones hemorrágicas, lo que sumado a estar en área endémica, hizo sospechar el diagnóstico de leptospirosis, por lo cual se ordenó tratamiento, además de pruebas de laboratorio específicas. Luego de 45 días, el paciente consulta nuevamente con síndrome febril y orquiepididimitis unilateral, documentándose por pruebas de laboratorio el diagnóstico de brucelosis y leptospirosis, recibiendo tratamiento triconjugado (doxiciclina, rifampicina y gentamicina) con resolución de los síntomas. Este caso de coinfección obliga a tener presente la posibilidad de infecciones simultáneas en pacientes con síndromes febriles procedentes de áreas endémicas para zoonosis, particularmente en los más comprometidos clínicamente.

© 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Brucellosis leptospirosis co-infection. A case report

Abstract A brucellosis leptospirosis co-infection case is presented in the Uraba Antioqueño region of Colombia. A 45-year old male with occupational risk factors initially sought medical advice complaining of high fever, unspecified symptoms and hemorrhagic manifestations. Due to the fact that the patient was in an endemic area, a diagnosis of leptospirosis was considered. Specific laboratory tests were ordered and treatment was initiated. Forty-five days later, the patient came back with fever and unilateral orchitis. A diagnosis of brucellosis and leptospirosis was documented with laboratory test results. He was treated with a triconjugate; doxycycline, rifampicine, and gentamicine, and a resolution of the symptoms was documented. This case reveals the importance of being aware of the possibility of a zoonosis co-infection in patients with febrile syndrome, especially in those with severe clinical symptoms.

© 2013 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: marboleda@ces.edu.co, margaritarboleda@gmail.com (M. Arboleda).

Introducción

Brucelosis y leptospirosis son zoonosis de distribución mundial, consideradas actualmente como enfermedades emergentes, transmitidas a los humanos por exposición ocupacional y contacto directo o indirecto con fluidos de animales infectados, siendo las cabras y las ovejas el principal reservorio para *Brucella melitensis* (*B. melitensis*), el ganado para *B. abortus*, los cerdos para *B. suis* y los roedores, caninos, porcinos y ganado vacuno para leptospirosis.

La presentación clínica de ambos cuadros infecciosos es similar en la fase aguda y representa un reto diagnóstico en áreas endémicas para estas zoonosis y otras enfermedades infecciosas que clínicamente se manifiestan con cuadros similares y que comparten un perfil de riesgo similar desde el punto de vista epidemiológico y ambiental.

La brucelosis es causada por un coccobacilo gramnegativo intracelular, aeróbico, totalmente sensible a la pasteurización y parcialmente a otros métodos de desinfección¹. Hasta el momento han sido identificadas 10 especies de *Brucella*, 4 de las cuales son responsables de la enfermedad en los humanos: *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* y *B. melitensis*, siendo esta última la que más frecuentemente afecta al hombre en todo el mundo²⁻⁴.

En Colombia no se dispone de cifras oficiales sobre la incidencia y comportamiento de la brucelosis y, a pesar del plan de vacunación obligatorio para la brucelosis bovina instaurado en el país desde el 2004⁵, se siguen documentando casos en algunos reportes aislados de grupos humanos de riesgo, como en el departamento de Nariño, en donde se diagnosticaron 2 casos en el 2006 y 5 en el 2007⁶; otros reportes muestran la eficacia de la vacuna, sin haberse registrado casos en 290 personas expuestas, que manipularon ganado debidamente vacunado, en el departamento de Cauca⁷. No obstante, se requieren otras medidas para alcanzar un control efectivo de la brucelosis como la vigilancia de productos cárnicos y lácteos de consumo y la remoción de animales infectados, entre otras, dada la modesta eficacia de las vacunas⁸.

La forma aguda de la enfermedad se manifiesta con fiebre, cefalea, debilidad, diaforesis, dolor lumbar, mialgias y artralgias; el 10-20% de los pacientes presentan adenomegalias y del 20 al 30%, hepatomegalia o esplenomegalia⁴. También puede manifestarse en forma grave⁹ con compromiso neurológico como psicosis¹⁰, uveítis¹¹, colecistitis acalculosa¹², pancreatitis, colitis, hepatitis, neumonía¹³. En el sistema genitourinario puede manifestarse con pielonefritis u orquiepididimitis que se presenta en el 20% de los casos, usualmente es unilateral y puede simular un tumor o una tuberculosis^{4,14}. El diagnóstico se hace por pruebas directas como el cultivo (método diagnóstico de referencia) y técnicas moleculares, y por pruebas indirectas entre las cuales hay diferentes modalidades de aglutinación (rosa de Bengala, seroaglutinación en tubo, 2-mercaptoetanol, prueba de Coombs^{9,15}). Las pruebas serológicas son comúnmente usadas para el diagnóstico, como detección de anticuerpos IgM e IgG antibrucella por inmunoanálisis enzimático que es un método sensible, el cual debe ser confirmado con métodos específicos como pruebas de aglutinación en tubo. De igual forma, el diagnóstico se confirma con seroconversión de fase aguda a fase convaleciente o con aumento de los títulos en 4 veces¹⁶. El tratamiento recomendado para la

brucelosis según la OMS y otros autores es doxiciclina más estreptomicina o gentamicina^{17,18}.

La leptospirosis, al igual que la brucelosis, es una zoonosis de distribución mundial, tiene por reservorios algunos roedores salvajes y sinantrópicos y animales domésticos tales como perros, cerdos y ganado vacuno, entre otros. La infección humana resulta de la exposición a la orina del animal infectado, ya sea por contacto directo o con aguas contaminadas con espiroquetas del género *Leptospira*, que está conformado por 21 especies que se clasifican en saprofitas (o de vida libre), intermedias y patógenas¹⁹. La enfermedad se manifiesta clínicamente por una enfermedad febril aguda, con cefalea, mialgias, artralgias, irritación conjuntival, dolor lumbar y dolor en pantorrillas, además de manifestaciones diversas que son consecuencia de una vasculitis generalizada. El 10% puede evolucionar hasta ictericia y disfunción renal (síndrome de Weil), neumonitis hemorrágica, arritmias cardíacas y colapso circulatorio²⁰. El tratamiento de la leptospirosis se hace con penicilinas, tetraciclinas y cefalosporinas de tercera generación en los casos graves.

En Colombia, la leptospirosis registró tasas de incidencia de 2,7 casos por 100.000 habitantes, para el año 2011 y de 1,04/100.000 habitantes para el 2012²¹. El único brote epidémico documentado en el país se inició en agosto de 1995, en el departamento de Atlántico²², con un total de 47 casos confirmados y 284 casos sospechosos, con una letalidad del 17% entre los casos confirmados, provenientes de varios municipios de ese departamento, habiéndose aislado en este brote *Leptospira icterohaemorrhagiae*²².

La región de Urabá es endémica para leptospirosis y desde el año 2000 se ha documentado la presencia de anticuerpos contra *Leptospira* en población general con 12,5% de seroprevalencia, siendo los municipios de Carepa, Necoclí y San Pedro de Urabá los que registraron las más altas prevalencias (con 27,3; 25 y 25%, respectivamente)²³.

El diagnóstico de leptospirosis suele hacerse mediante la combinación de varias técnicas, siendo la prueba de referencia la determinación de anticuerpos por microaglutinación²⁴ que está disponible en laboratorios especializados y de referencia. Además se han implementado otras pruebas serológicas comerciales y no comerciales para el diagnóstico que detectan anticuerpos tipo IgG e IgM por ensayo inmunoenzimático (ELISA), dot-ELISA o por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Es posible aislar *Leptospira* spp. en medio de cultivo semisólido en la fase aguda de la enfermedad antes del inicio de la antibioticoterapia, sin embargo, las pruebas moleculares representan la alternativa diagnóstica de elección cuando se requiere diagnosticar la enfermedad en sus fases iniciales e incluso cuando ya se ha dado inicio al tratamiento²⁴.

El presente trabajo describe un caso de coinfección leptospirosis-brucelosis en un paciente procedente de la región del Urabá antioqueño.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 45 años, casado, residente en área rural de Chigorodó, municipio del Urabá antioqueño, en donde llevaba trabajando 2 meses con ganado vacuno y equino. El paciente consultó al Instituto Colombiano de

Medicina Tropical (ICMT) en Apartadó, por cuadro de 20 días de fiebre subjetiva, asociada a escalofrío, cefalea, tos con expectoración ocasional, orina oscura, debilidad, mialgias y artralgias generalizadas. Como antecedente importante refirió epistaxis desde un año antes. Al examen físico se encontró hemodinámicamente estable, afebril, con conjuntivas hiperémicas, faringe granulomatosa, cuello con adenomegalias retroauriculares y cervicales, cardiopulmonar normal, abdomen con hepatomegalia dolorosa a la palpación, sin adenomegalias inguinales, prueba del torniquete negativa. Se solicitaron paraclínicos complementarios para enfoque de síndrome febril prolongado con manifestaciones hemorrágicas: creatinina (1,1 mg/dl), AST (73 U/L), ALT (91 U/L), fosfatasa alcalina (244 U/L), CPK (112 U/L) y PCR (24 mg/L), hemograma y citoquímico de orina normales y HBsAg negativo. Quedó pendiente resultado de serología para leptospira y brucelosis. Por la alta sospecha de leptospirosis, en una zona endémica para esta enfermedad, se decidió tratar con doxiciclina 100 mg cada 12 h por 14 días.

Luego de finalizado el tratamiento, el paciente asistió a la revisión donde refirió que había mejorado y que no presentaba ninguno de los síntomas por los que había consultado inicialmente y entregó resultados de paraclínicos que habían quedado pendientes: anticuerpos para *Leptospira* por IFI IgM: 1:40 (+) e IgG: 1:80 (+), y anticuerpos para brucelosis (aglutinación en tubo) IgM negativo e IgG 1/200 (+); estas pruebas se realizaron en el ICMT, anotando que la IFI para leptospirosis se estandarizó en la institución con sueros de pacientes de la región²⁵. Se confirmó entonces el diagnóstico de leptospirosis y, por su mejoría completa, se dio de alta con recomendaciones de volver a consultar si presentaba «signos de alarma».

Cuarenta y cinco días más tarde, regresó nuevamente el paciente a consultar, por presentar 8 días de fiebre, escalofrío, sudoración, desaliento, ardor ocular, malestar general, pérdida del apetito, pérdida de peso, mialgias y artralgias. Además refirió que el testículo derecho había aumentado de tamaño y tenía mucho dolor. Negaba manifestaciones hemorrágicas y síntomas urinarios. Al examen físico estaba estable termodinámicamente, con inyección conjuntival bilateral, se auscultaban crépitos en ambas bases pulmonares, el abdomen era doloroso en hipocondrio derecho, el testículo derecho estaba aumentado de tamaño con calor, edema, rubor y dolor. No había úlceras genitales ni secreción uretral. La prueba del torniquete fue positiva. Se solicitaron exámenes paraclínicos que 2 días más tarde se reportaron así: pruebas de función hepática, renal y hemograma normales, PCR de 96 mg/L, gota gruesa negativa al igual que las pruebas para VIH y sífilis, quedando pendientes los resultados de serología y cultivo para *Leptospira* y la prueba de rosa de Bengala para brucelosis. Por la alta sospecha de brucelosis (el paciente presentó síndrome febril prolongado, orquiepididimitis y una IgG positiva de la primera consulta) se decidió iniciar tratamiento específico triconjugado con doxiciclina 100 mg/2 tabletas al día, rifampicina 2 tabletas al día por 45 días y gentamicina 240 mg/IM por 14 días. Siete días más tarde este diagnóstico se confirmó al reportarse el resultado de rosa de Bengala positivo, con duplicación de anticuerpos por aglutinación en tubo, con respecto al inicial, pasando de 1/200 IgG a 1/400 IgG.

Al finalizar el tratamiento para brucelosis, el paciente manifestó mejoría, sin síntomas generales y con remisión total de la orquiepididimitis, sin hallazgos al examen físico. Tres meses después, ese mismo año, continuó consultando por síntomas generales y tos, en los cuales se solicitó cultivo para *Brucella* spp. en medio de Ruiz Castañeda el cual llegó negativo y se confirmó leptospirosis del inicio del cuadro con cultivo positivo para *Leptospira* spp. y PCR para leptospira también positiva.

Ahora, 3 años más tarde, el paciente refiere que se siente bien y que no ha vuelto a presentar ningún otro síntoma, con cultivos y pruebas serológicas negativas para brucelosis y leptospirosis.

Discusión

El presente caso en un paciente masculino de 45 años, con factor de riesgo ocupacional, que consultó por un síndrome febril prolongado con manifestaciones generales iniciales poco específicas, como cefalea, escalofrío, tos, mialgias y artralgias, muestra una presentación clínica que puede ser compatible con cualquiera de las enfermedades febriles prevalentes en la región de Urabá. Si es difícil de entrada apuntar a un diagnóstico etiológico preciso en un paciente con síndrome febril, es más difícil aún sospechar y documentar inicialmente un diagnóstico de coinfección, en este caso de leptospirosis y brucelosis, máxime en un nivel de atención en el que no se cuenta con un apoyo de laboratorio especializado.

Brucelosis y leptospirosis son zoonosis tradicionalmente descritas como de riesgo ocupacional, sin embargo, actualmente hay una tendencia documentada, particularmente para leptospirosis, a considerarlas como enfermedades de riesgo para población general, lo cual se reafirma con la caracterización de leptospirosis como problema de salud pública para la región de Urabá^{23,26}.

Si bien existen reportes en la literatura de estudios sobre frecuencia de ambas zoonosis, tanto en Colombia²⁷ como en otros países²⁸⁻³⁰, en su mayoría corresponden a estudios de prevalencia en personas con ocupación de riesgo (veterinarios, zootecnistas, trabajadores pecuarios, de mataderos, etc.), mas no se documenta aún esta coinfección brucelosis-leptospirosis en un paciente febril procedente de área endémica para ambas enfermedades.

Dada la presentación clínica y la epidemiología de la región, se sospechó leptospirosis como primera opción diagnóstica y se solicitó serología para descartar leptospirosis y brucelosis por su perfil ocupacional. Sin embargo, los resultados confirmatorios llegaron cuando el paciente ya había sido tratado para leptospirosis y estaba asintomático después de su primera consulta. Esto suele suceder en los municipios de la región de Urabá, donde no se cuenta, hasta el día de hoy, con pruebas de laboratorio específicas que apoyen el diagnóstico de estas enfermedades de origen infeccioso, las cuales se remiten a nivel central para procesamiento en laboratorios de la red de salud pública y especializados de la ciudad de Medellín. Por esta razón, el manejo de los pacientes con estas enfermedades infecciosas se realiza, la mayoría de las veces, sustentado en una alta sospecha clínica y en los resultados de paraclínicos complementarios como hemoleucograma,

reactantes de fase aguda, pruebas hepáticas, renales, entre otros.

De todos modos, aunque los títulos de anticuerpos llegaron positivos para leptospirosis, documentando el diagnóstico inicial de leptospirosis, el paciente cursaba con ambas enfermedades, lo cual solo se evidenció 45 días después, cuando reconsultó por cuadro febril agudo asociado a síntomas generales y orquiepididimitis al examen físico, hallazgo clínico que sugirió el diagnóstico de brucelosis complicada, aunado ya, en forma retrospectiva, a un reporte inicial de anticuerpos IgG antibrucella de 1:200, momento en el cual se decidió el esquema de tratamiento triconjugado. Este hallazgo de orquiepididimitis ha sido clásicamente descrito como manifestación de brucelosis complicada, presentándose en forma unilateral en aproximadamente el 20% de los pacientes afectados^{4,31}.

Aunque la brucelosis suele tener diferentes manifestaciones clínicas relacionadas con localizaciones específicas que son características de la enfermedad³² y, entre ellas, manifestaciones hematológicas como pancitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune y coagulación intravascular diseminada³³⁻³⁵, no es infrecuente encontrar otras manifestaciones hemorrágicas espontáneas o provocadas. En el paciente del presente reporte, que refería antecedentes de gingivorragia y que tuvo la prueba del torniquete positiva en la segunda consulta, es posible que su cuadro de leptospirosis fuera responsable de estas manifestaciones hemorrágicas, dada la fragilidad capilar por aumento de la permeabilidad en la microvasculatura que ocasiona la aparición de petequias por la presión aplicada a los pequeños vasos mediante la prueba del torniquete³⁶⁻³⁸. Medeiros et al. proponen que el daño del endotelio vascular en leptospirosis se explica por efecto directo de la bacteria sobre el parénquima celular o por daño endotelial directo que aumenta la permeabilidad vascular³⁸. Vale mencionar que, en la sede del ICMT de Apartadó, a todos los pacientes que consultan por síndrome febril agudo se les hace de rutina la prueba del torniquete, como parte del examen físico, por ser una zona endémica para malaria, leptospirosis, dengue y otras arbovirosis que pueden acompañarse de manifestaciones hemorrágicas. Esta rutina ha sido de utilidad en el enfoque inicial de los pacientes principalmente con dengue o leptospirosis por ser entidades que suelen acompañarse de compromiso de la microvasculatura capilar.

En conclusión, para el enfoque de síndrome febril agudo en áreas endémicas para diferentes zoonosis, siempre se debe tener en cuenta, además de la presentación clínica y la epidemiología de la región, un buen interrogatorio y examen físico, incluyendo prueba del torniquete, que son fundamentales para hacer una aproximación diagnóstica adecuada. También se debe tener en cuenta la posibilidad de la coinfección o comorbilidad asociada, principalmente en los pacientes más comprometidos clínicamente.

No sobra mencionar que a pesar de un buen ejercicio médico y de un enfoque adecuado, sigue siendo difícil realizar estos diagnósticos; en su artículo sobre fiebre de origen desconocido debido a zoonosis, Cleri et al. concluyen que los retos diagnósticos difíciles se resuelven con la sospecha diagnóstica agrupada por patrones clínicos, diagnósticos diferenciales y aun así, con pruebas confirmatorias de referencia, no siempre es fácil llegar a un diagnóstico exacto de la enfermedad³⁹.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por el Instituto Colombiano de Medicina Tropical y por Colciencias (Proyecto Cód. 325649326207-678).

Autoría/colaboradores

Laura Jaramillo: redacción del manuscrito.

Margarita Arboleda: atención al paciente, redacción de la discusión, revisión del manuscrito.

Verónica García: búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito.

Piedad Agudelo: realización de pruebas diagnósticas, revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores, las instituciones financiadoras y el contenido del presente trabajo.

Agradecimientos

Los autores del presente trabajo quieren agradecer a la bacterióloga del ICMT de Apartadó por el apoyo con los exámenes de laboratorio y al paciente que propició en forma incondicional que este caso fuese publicado.

Bibliografía

1. Shandro JR, Jenkins JG. Wilderness-acquired zoonoses. En: Auerbach PS, editor. *Wilderness Medicine*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1147-53. Chap 59.
2. Salata RA. Brucellosis. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 1891-3, chap 318.
3. Yang X. Brucellosis. En: Bope ER, Kellerman RD, editores. *Kellerman Conn's Current Therapy*. 1 ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 77-80. Chap 3.
4. Young EJ. Brucella Species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*, vol. 1, 7 ed. Churchill Livingstone, Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 2921-4.
5. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA. Resolución No. 00119 de 21 de enero de 2004, por la cual se adoptan medidas sanitarias para la brucelosis bovina en Colombia, Bogotá; 2004 [consultado: 12 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/Brucelosis%202008.pdf>
6. Paredes A. Comportamiento de los casos de brucelosis notificados al sivegila hasta el año 2009. Actualización de casos a 31 de marzo de 2009. *Boletín Epidemiológico*, Instituto Nacional de Salud, Colombia; 2009. 7 pp.
7. Osejo AF, Chilangua LF, Astudillo D, Canaval ZS, Delgado MF. Prevalencia de la brucelosis humana en trabajadores de mataderos en el departamento del Cauca-Colombia. Popayán: Facultad de Salud Unicauca; 2005. p. 1-9 [consultado 5 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.facultadsalud.unicauca.edu.co/fcs/2005/diciembre/prevalencia%20brucelosis%20humana.pdf>
8. Monath TP. Vaccines against diseases transmitted from animals to humans: A one health paradigm. *Review. Vaccine*. 2013;31:5321-38.

9. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9: 833–45.
10. Sheybani F, Sarvghad MR, Bojdi A, Naderi HR. Brucellar psychosis brief report. *Arch Iran Med.* 2012;15:723–5.
11. Ghasemi Barghi R, Meraat H, Pahlevan AA. A review on ophthalmic manifestations of brucellosis and reporting a case of ophthalmic brucellosis. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13:352–3.
12. Fawzia E, Otaibi Al. Acute acalculus cholecystitis and hepatitis caused by *Brucella melitensis*. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4:464–7.
13. Young EJ. *Brucella* species (Brucellosis). En: Long S, Pickering L, Prober C, editores. *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 3 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 861–5, chapt 161.
14. Nickel JC. Prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis. En: Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editores. *Campbell-Walsh Urology.* 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 353–6.
15. Montes I. Diagnóstico de la brucelosis. Servicio de Microbiología. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres). SEIMC; 2012 [consultado 16 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/serologia/diagbruce.pdf>
16. Schmitt BH, Rosenblatt JE, Pritt BS. Laboratory diagnosis of tropical infections. *Infect Dis Clin N Am.* 2012;26:513–54.
17. Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One.* 2012;7:e32090, doi:10.137.
18. World Health Organization. *Brucellosis in humans and animals.* Geneva, Switzerland: WHO; 2005.
19. Saito M, Villanueva SY, Kawamura Y, Iida K, Tomida J, Kanemaru T, et al. *Leptospira idonii* sp. nov., isolated from environmental water. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2013; Pt 7:2457–62, doi:10.1099/ijs.0.047233-0. Epub 2012 Nov 30.
20. Leptospirosis. En: Pickering LK, editor. *American Academy of Pediatrics, Red book.* 2012. 29 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 469–471. [consultado 5 May 2013]. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/content/1/SEC131/SEC210.short>
21. Instituto Nacional de Salud. Estadísticas por SIVIGILA año 2013 [consultado 16 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion>
22. Epstein PR, Calix PO, Blanco RJ. Climate and disease in Colombia. *Lancet.* 1995;346:1243–4.
23. Agudelo-Flórez P, Restrepo-Jaramillo B, Arboleda-Naranjo 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.
24. World Health Organization, International Leptospirosis Society. *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control,* 2003. [publicado marzo 2007; consultado 5 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/ils.html>
25. Agudelo-Florez P, Restrepo M, Lotero MA. Evaluation of indirect immunofluorescence assay for diagnosis of human leptospirosis. *Biomedica.* 2006;26:216–23.
26. Arroyave E, Londoño AF, Quintero JC, Agudelo-Flórez P, Arboleda M, Díaz FJ, et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en 3 municipios del Urabá antioqueño, Colombia. *Biomedica.* 2013;33 Supl 1:99–107, doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.734>
27. Cediél N, Villamil LC, Romero J, Rentería L, de Meneghi D. Setting priorities for surveillance, prevention, and control of zoonoses in Bogotá, Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33:316–24.
28. Adesiyun A, Campbell M, Rahaman S, Bissessar S, Stewart-Johnson A, Dookeran S, et al. Frequency of detection of immunoglobulins of *Toxoplasma gondii*, *Leptospira* spp., and *Brucella abortus* in livestock/farm and abattoir workers in Trinidad. *J Agromedicine.* 2011;16:200–9.
29. Monno R, Fumarola L, Trerotoli P, Cavone D, Gianelli G, Rizzo C, et al. Seroprevalence of Q-fever, brucellosis and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, southern Italy. *Ann Agric Environ Med.* 2009;15 Suppl 2:142–3.
30. Goncalves DD, Teles PS, Reis CR, Lopes FM, Freire RL, Navarro IT, et al. Seroepidemiology and occupational and environmental variables for leptospirosis, brucellosis and toxoplasmosis in slaughterhouse workers in the Paraná State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48:135–40.
31. Cánovas-Ivorra JA, Sánchez-Díaz AF, Fernández-García JS, García-Zamora JA, Cuesta-Climent A. Orquitis brucelar. A propósito de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol.* 2007;60:792–5.
32. Ministerio de salud del Perú, Dirección General de Salud de las Personas, Dirección Ejecutiva de Atención Integral de la Salud. Norma técnica de diagnóstico y tratamiento de brucelosis humana. Lima, Perú; 2005. 23 pp.
33. Sari I, Altuntas F, Hacioglu S, Kocyigit I, Sevinc A, Sacar S, et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol.* 2008;83:334–9.
34. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Peker E, Parlak M, Faik Oner AF. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17:E10–2.
35. Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age group: A study of 283 cases in southeastern Antolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003;44:33–44.
36. Halsey ES, Vilcarromero S, Forshey BM, Rocha C, Bazan I, Stoddard ST, et al. Performance of the tourniquet test for diagnosing dengue in Perú. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 [publicado online 28 May 2013] Disponible en: <http://ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0103>.
37. Bethell D, Gamble J, Phu Loc P, Minh Dung N, Hong Chau TT, Thi Loan H, et al. Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic. *CID.* 2001;32:243–53.
38. Medeiros FdR, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Tropica.* 2010;115:155–62.
39. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin N.* 2007;21:963–96.