

## Tratamiento de la leptospirosis humana. Alternativa antibiótica.

## Treatment of human leptospirosis. Alternative antibiotic.

**Oriol López, F. B.**

Becario T. farmacia Hospital Universitari Sagrat Cor., Spain

### Correspondencia:

Francisco Borja Oriol López

✉ angelh2o@hotmail.es

### Resumen

La leptospirosis es la principal zoonosis reconocida de amplia distribución mundial con una mayor incidencia de casos en climas tropicales en personas que ejercen actividades de ocio y en trabajadores que están en campos de caña de azúcar, mataderos o se hallan expuestos por la presencia de animales de granja.

Aunque cerca del 90% suelen tener una evolución clínica favorable, la mayoría de leptospirosis suelen producir nefropatías tipo glomerulonefritis, alterando la tasa de flujo glomerular (TFG). El tratamiento de elección es la penicilina G sódica, aunque actualmente también se incluye a la ceftriaxona como tratamiento de primera línea. La alternativa antibiótica a la penicilina es la doxiciclina. Se debe tener especial cuidado en el manejo de este antibiótico para evitar toxicidad sistémica relacionada con la dosis y sobre todo con el aumento de nitrógeno uréico en sangre.

A pesar de que la doxiciclina es el tratamiento de elección en alérgicos a la penicilina, los estudios actuales demuestran una mayor eficacia con azitromicina. Por lo que se debe considerar la azitromicina como una alternativa antibiótica a la doxiciclina en el tratamiento de la leptospirosis humana no icterica.

El presente artículo evalúa la eficacia de la ceftriaxona sobre la Penicilina G sódica y de la doxiciclina respecto a azitromicina en el contexto de tratamiento antibiótico para leptospirosis humana icterica o Weil y anictérica o leve.

**Palabras clave:** Leptospirosis; Alternativa; Eficacia; Antibiótico.

### Abstract

Leptospirosis is the major zoonosis recognized for its worldwide distribution with higher incidence in tropical climates among persons exercising their leisure and working on sugar cane fields, slaughterhouses or exposed to the infection by the presence of farm animals.

Although about 90% tend to have a favorable clinical course, most of leptospirosis cases usually produce nephropathy of glomerulonephritis type, altering the glomerular flow rate (GFR). The treatment of choice is penicillin G sodium, however nowadays ceftriaxone is included as the first-line treatment. An antibiotic alternative to penicillin is doxycycline. Handling this antibiotic has to be carried out with special care in order to prevent systemic toxicity related to the dose and

especially to the increased level of Blood Urea Nitrogen (BUN).

Although doxycycline is the treatment of choice in patients allergic to penicillin, current studies demonstrate higher efficacy of azithromycin. Therefore azithromycin should be considered as an alternative antibiotic to doxycycline in the treatment of human non-icteric leptospirosis.

This paper evaluates the effectiveness of ceftriaxone over penicillin G sodium and doxycycline in respect to azithromycin in the context of antibiotic treatment for human icteric leptospirosis or Weil and the non-icteric or mild leptospirosis.

**Key words:** Leptospirosis; Alternative; Effectiveness; Antibiotic.

**Fecha de recepción:** Apr 01, 2015, **Fecha de aceptación:** May 14, 2015,

**Fecha de publicación:** May 22, 2015

## Epidemiología

Es una zoonosis de distribución mundial con predisposición por entornos tropicales y de tipo estacional con mayor incidencia en verano y otoño. El suelo no ácido, la humedad, las altas temperaturas, aguas contaminadas de ríos y diques, favorecen su transmisión, siendo la población rural más sensible a ser infectada debido a que en ella abundan los animales salvajes como ovejas [1,2], vacas, cerdos, ratas o perros, que son el reservorio predominante y la principal fuente de contaminación en el hombre.

Existe un incremento de casos asociado a inundaciones, tormentas y huracanes así como a zonas de escaso control sanitario [2].

La leptospira se acumula en los túbulos renales de los animales infectados, los cuales eliminan el microorganismo por la orina, siendo el lugar de eliminación (terrenos no ácidos, ríos) la principal fuente de contagio en el hombre.

La transmisión es incidental y se da fundamentalmente por contacto directo con los fluidos biológicos del animal infectado, sobre todo sangre y orina, penetrando la piel en heridas leves a través de mucosas. También se han reportado casos de infección leptospirica en trabajadores de campo de cañas de azúcar, guettos y áreas con niveles de potabilidad bajos [3].

La mayoría de casos en zonas endémicas suelen ser asintomáticos o muy leves y la población afectada suele estar en entorno laboral de campo. El período de incubación es de aproximadamente diez días con pico mínimo y máximo de cuatro y diecinueve días respectivamente y muy raramente se transmite entre humanos.

El 90% de los casos se diagnóstica como leptospirosis leve, con un pronóstico favorable. La sintomatología suele simular a un cuadro gripal (cuadro pseudogripal) que en los casos leves, no pasa de los síntomas característicos: cefalea, mialgias, fiebre, malestar general [4] y nefropatía sin hepatopatía con normalización de función renal tras correcta eliminación del germen. En los casos graves, manifiesta unos síntomas y signos más severos que cursan con ictericia,

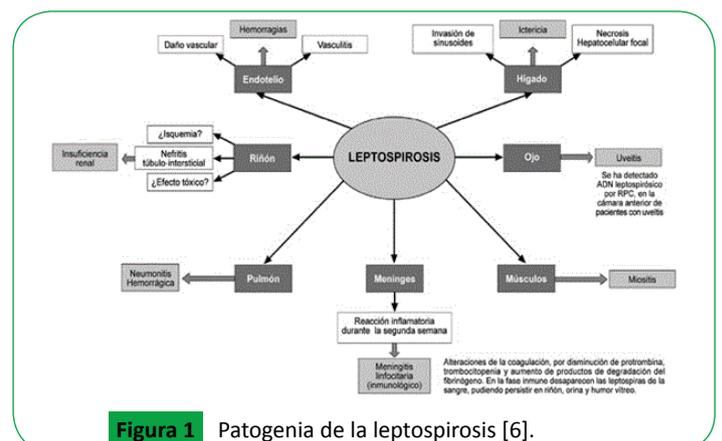
glomerulonefritis, vasculitis, afectación meníngea con posible complicación a meningitis y desequilibrio electrolítico. Este cuadro más severo ocupa el 10% del total de casos diagnosticados de leptospirosis, pasando a denominarse enfermedad de Weil, en donde la tasa de óbito se halla en hasta el 20%.

## Patogenia

*Leptospira interrogans* es la espiroqueta patógena (ver Figura 1) causante de leptospirosis con posible infección subclínica, clínica con manifestaciones pseudogripales o anictérica, sistémica severa ó icterica (enfermedad de Weil) que en raras ocasiones produce un fallo multiorgánico que deriva en el fallecimiento del hospedador.

Penetra en el hombre a través de mucosas gracias a lesiones superficiales y profundas. La mucosa nasal y oftálmica son vías de penetración por donde se puede distribuir también a través del humor acuoso, con una diseminación casi completa por el organismo tras 48-72 horas después de la transmisión.

La respuesta inmune óptima se da tras 5-7 días después de la infección, donde los linfocitos T generan anticuerpos específicos que facilitan la opsonización y estimulando así la fagocitosis.



**Figura 1** Patogenia de la leptospirosis [6].

Los productos antigénicos liberados tras la lisis bacteriana aumentan la permeabilidad vascular con alteración plaquetaria, por lo que la trombocitopenia acompañada de lesión vascular, es la principal causa de hemorragia a diferentes niveles de la geografía orgánica.

La movilidad y su naturaleza lipófila así como la hialuronidasa, hacen de la *L. Interrogans* un microorganismo con gran facilidad de penetración en tejidos [5].

Esta espiroqueta tiene predisposición por riñones, corazón, hígado y musculatura esquelética y en menor medida, pulmones y cerebro cuyos signos y síntomas son derivados del daño endotelial y lesión directa de los órganos y tejidos implicados, sobre todo a nivel renal y hepático, donde el compromiso orgánico suele ser más severo y está presente en la enfermedad de Weil.

## Afectación renal

En la mayoría de enfermos de leptospirosis se produce algún tipo de nefropatía tipo RIA como resultado del daño tisular a nivel del túbulo renal, donde se concentra el mayor número de leptospira. La etiología nefropática suele ser la hipoxemia.

La formación de inmunocomplejos a nivel de los túbulos renales parece ser que favorece la respuesta inflamatoria renal con alteración de glomérulos orientado a glomerulonefritis (glomerulonefritis por inmunocomplejos).

Todas las RIAs suelen alterar el equilibrio electrolítico y en consecuencia se produce una hipovolemia que dificulta la normal restauración de la función renal.

## Afectación hepática

Un criterio de gravedad es la afectación hepática, que se suele manifestar con ictericia y puede ir desde moderada de color amarillo, a severa de color naranja.

La ictericia es el signo más evidente de disfunción hepatocelular expresado en las formas graves de la enfermedad sin necrosis importante, razón de la nimias elevaciones de transaminasas.

No obstante se produce colestasis intrahepática por mecanismos todavía no aclarados que junto con la RIA (afectación hepatorenal) y reabsorción hemorrágica, agravan el daño hepático que se expresa minimizando la función hepática, siendo por tanto un elemento importante que junto con la alteración renal (daño hepatorenal) predispone al óbito [5-7].

## Alteración pulmonar

La afectación pulmonar se presenta por alteración capilar que se manifiesta en hemoptisis y cursa con fallo pulmonar agudo. Aunque esta misma respuesta se puede dar en otros órganos diana, los pulmones presentan más sensibilidad a presiones vasculares debido a la mayor reactividad capilar por hematosi [7].

Existen tres variables principales que determinan la gravedad de la enfermedad.

- Estado inmune del hospedador

- virulencia de la cepa
- cantidad de espiroquetas implicadas.

La respuesta inmune es de tipo humoral y está condicionada por la virulencia de la cepa y la formación de inmunocomplejos y citoquinas tipo factor necrosis tumoral (FNT) cuyo papel es clave en la formación de la respuesta inflamatoria y en la producción de Interleucinas, especialmente I-1 e I-6, que se hace manifiesta en las formas más graves de la enfermedad (Weil). Esta respuesta inmunitaria se debe a una posible participación en la normal reacción Jarish- Herxheimer, como uno de los mecanismos fisiopatológicos en estadios severos de la enfermedad.

*Leptospira Interrogans* se puede hallar en la sangre o en el LCR al inicio de la enfermedad y en la orina en los últimos estadios de la misma. Los niveles de IgM se ven aumentados y las aglutininas comienzan a estar presentes cuando la sintomatología por compromiso hepático, renal y pulmonar se hace manifiesta.

Aunque el mecanismo fisiopatológico de la leptospirosis no es bien conocido, se considera que la gravedad de la enfermedad así como la trombocitopenia característica en la mayoría de pacientes, está íntimamente relacionada con la intensidad de la respuesta inmune más que por una agresión endotóxica propia.

## Diagnóstico

Cuando hay sospecha clínica avalada por epidemiología, se pide análisis de LCR y orina para hemocultivos en medio tipo Fletcher durante los primeros 5-7 días de la infección previo al tratamiento antibiótico para evitar contaminación y así no invalidar la muestra [8].

Si la técnica de cultivo prolonga demasiado el diagnóstico confirmatorio, retrasando el tratamiento o el laboratorio no dispone de los medios adecuados para cultivar el patógeno, se recurren a técnicas serológicas, siendo la prueba de aglutinación microscópica (MAT), la más utilizada por excelencia.

MAT determina la capacidad del suero del paciente para aglutinar *L. Interrogans* vivas, confirmando así su presencia o ausencia. Esta prueba puede acompañar a los resultados de TAAN, pero no son determinantes debido a que los resultados serológicos pueden dar negativo en la fase aguda de la enfermedad.

Títulos de IgM e IgG específicos (determinan el serovar correspondiente) mediante ELISA, acompañado del resto de pruebas de laboratorio junto con la clínica y epidemiología así como de sus antecedentes familiares recientes (viajes al extranjero, en especial lugares cálidos, baño en aguas termales o ríos) confirman el diagnóstico.

## Eficacia de la ceftriaxona respecto a Penicilina G

La bencilpenicilina o penicilina G es el tratamiento de elección en zón a dosificación, biodisponibilidad y resistencia a antibiótica [9].

Si bien los efectos terapéuticos son similares en ambos antibióticos, los efectos secundarios son menos manifiestos en ceftriaxona que en Penicilina G. En este sentido, es importante hacer una revisión de las características de cada uno de los antibióticos presentes en el tratamiento de leptoriposis humana, para ofrecer una mayor utilidad antibiótica con un menor riesgo de efectos adversos para el paciente.

## Ceftriaxona

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro sobre bacterias gram negativo. Tiene gran poder de penetración a través de la BHE, con una semivida plasmática mayor que el resto de antibióticos de la misma familia. Esto permite la administración única diaria [10].

## Mecanismo de acción

Es igual al de otros b-lactámicos, inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana al unirse a las protein binding penicilin (PBP's), proteínas indispensables para la formación de la pared bacteriana que al ser unidas al antibiótico, éstas pierden su funcionalidad, lo que deriva en una lisis bacteriana.

## Farmacocinética

La vía de administración única es parenteral porque el nivel de absorción vía enteral a través del aparato digestivo es escasa. Se puede administrar en dosis única por vía IM o en infusión IV, en donde en ambas alcanzan concentraciones similares con biodisponibilidad cerca del 100% y AUC similares por vía IM e infusión IV, con una máxima concentración sérica entre 1-3 horas.

No sufre metabolismo hepático y sólo se metaboliza a metabolitos activos por parte de la flora intestinal.

El 50-60% del fármaco se elimina por vía renal a través de filtración glomerular, y el 50-40% restante por vía biliar a través de las heces.

La IR, IH o IHR apenas alteran la farmacocinética de la ceftriaxona. La semivida de eliminación biliar aumenta si sólo hay afectación renal en contra de la eliminación renal, que sólo aumenta si hay afectación hepática.

La afectación hepatorenal puede producir alterar el umbral terapéutico y producir toxicidad sistémica. En este sentido se recomienda ajuste de dosis proporcional a la gravedad de la IHR [10,11].

## Posología

Variará en función de la gravedad de la infección, sensibilidad del antibiótico, edad y peso.

En adultos y adolescentes. Por vía IM o en infusión intravenosa: 1-2 gr/24 horas. Dosis max: 4 gr/día. En leptospirosis no complicada, la posología es de 1gr/24 h IV en casos graves, aumentar hasta un máximo de 4 gr/24 h iv.

· Niños: 50-75 mg/kg /24 h vía IM o infusión IV espaciado mínimo en dos dosis. Dosis max 2 gr/24h.

## Penicilina G sódica

Se trata de un antibiótico beta-lactámico de amplio espectro con gran actividad bactericida frente a la mayoría de espiroquetas, incluidas las del género leptospira. Penetra en pequeña cantidad a través de la BHE, aunque su permeabilidad es mayor en meninges inflamadas, alcanzando niveles terapéuticos en LCR, por lo que está indicado para las complicaciones graves de leptoriposis tipo meningitis [10,11].

Muchos aerobios gran positivo y como gram negativo, son resistentes o generan fácilmente resistencia a penicilina G, por lo que se debe manejar con cuidado en pacientes con reinfección.

## Mecanismo de acción

De acción bactericida, interrumpe la síntesis de de la pared bacteriana al unirse a ciertas proteínas PBP's) diana de la pared celular, ocasionando una alteración en la misma, lo que provoca la lisis bacteriana.

Las beta-lactamasas son enzimas generadas por las bacterias que ofrecen resistencia antibiótica, haciendo prácticamente inútil la administración solitaria de penicilina G sin un inhibidor de las betalactamasas tipo sulbactam o ácido clavulánico, que suelen acompañarse en la penicilina V y ampicilina respectivamente.

## Farmacocinética

Se administra por vía intramuscular o en infusión continua o intermitente, alcanzando así una Cmax plasmática en 30-45 minutos. Se distribuye por todos los tejidos con unión a proteínas plasmáticas en 45%70%.

Cerca del 30% del fármaco se metaboliza a metabolitos inactivos, siendo el resto no metabolizado y eliminado mayormente por vía renal. Sólo una pequeña porción del fármaco es eliminado por vía fecal.

La semivida de eliminación en pacientes con funcionalidad renal normalizada es de 30-45 minutos, incrementándose a medida que la función renal disminuye, teniendo que ajustarse a niveles proporcionales al deterioro renal.

## Posología

Variará en función de la gravedad de la infección, sensibilidad del microorganismo al antibiótico, edad, peso y estado renal y hepático del paciente.

· Adultos: 1 a 6 MUI/4 a 6 horas por vía IM o en infusión IV.

· Niños y adolescentes: 1x 10<sup>4</sup> a 4 x 10<sup>4</sup> UI/4 a 6 horas vía IM o en infusión IV.

## Azitromicina como alternativa antibiótica a doxiciclina

La primera línea de tratamiento en pacientes alérgicos a penicilina es la doxiciclina. No obstante, cada vez más estudios de investigación ponen de relieve las ventajas terapéuticas y menores efectos secundarios de la azitromicina respecto a

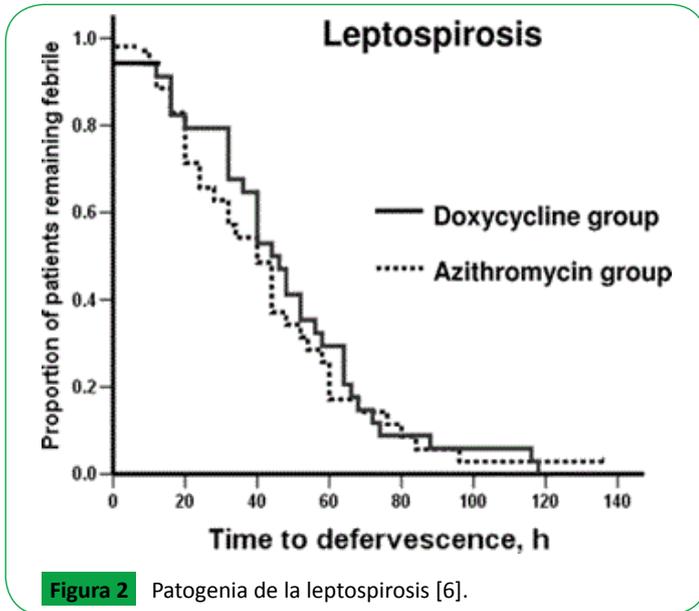


Figura 2 Patogenia de la leptospirosis [6].

doxiciclina en el tratamiento de leptospirosis humana [11,12].

El departamento de la medicina tropical de la facultad de medicina de Bangkok, Tailandia, realizó un estudio comparativo con 296 pacientes sobre la eficacia entre la doxiciclina y la azitromicina que fue publicado en la American Society for Microbiology en 2007 [12].

Los resultados del estudio mostraron que a los pacientes del grupo A (azitromicina), les desaparecía la fiebre más rápido (**ver Figura 2**) que a los pacientes del grupo B (doxiciclina), además de mejorar la sintomatología general, el compromiso renal no estuvo tan acusado en el grupo A como en el grupo B después del tratamiento.

## Azitromicina

Antibiótico que forma parte de la familia de los macrólidos con una amplia cobertura sobre gérmenes aerobios y anaerobios gram-positivo y sobre todo gram-negativo con excepciones de resistencia en *P. aeruginosa*, *Proteus* spp, *Serratia* spp y *Morganella* spp. Pero con gran eficacia respecto a infecciones por espiroquetas, en especial tipo leptospira. Azitromicina es ampliamente distribuida por el organismo y sus niveles tisulares son 50 veces más elevados que la  $C_{max}$  en plasma. En dosis única de 500mg, la concentración tisular supera  $C_{IM 90}$ , lo que la hace especialmente útil para infecciones con compromiso tisular, aunque no a nivel neurológico, pues atraviesa en muy pequeña proporción la BHE y su concentración a nivel del SNC es baja, por lo que no alcanza niveles terapéuticos en LCR [13].

## Mecanismo de acción

de proteínas por unión 50S del ribosoma, alterando el aminoacil RNAt, provocando translocación de péptidos e impidiendo su transferencia intracelular.

La azitromicina, como todos los macrólidos puede tener efectos bactericidas o bacteriostáticos según susceptibilidad antibiótica y naturaleza del microorganismo.

## Farmacocinética

De administración oral o por vía IV, la azitromicina tiene una biodisponibilidad del 35-40%, con reducción de la misma tras comidas copiosas y con aumento de su concentración en hasta un 23% tras ingesta de alimentos grasos sin alteración significativa de AUC con una distribución amplia y elevada penetración intracelular a nivel de fibroblastos y fagocitos, facilitando de manera indirecta la distribución del fármaco por el organismo y explicando así la amplia concentración tisular [14].

La unión a proteínas plasmáticas varía entre un 10% y un 55% según la concentración del fármaco en plasma. A más alta concentración, menor será la unión a proteínas plasmáticas. La semivida del fármaco es elevada (68-72h) a causa de una captación tisular acompañada de una lenta liberación sin metabolización hepática. La principal ruta de eliminación es la excreción biliar por vía fecal. En aproximadamente el 10-12% se elimina por vía renal. Su escasa excreción renal descartan el preciso ajuste posológico de azitromicina en IRAs.

## Posología

Adultos: Dosis total 1,5 gr a 500mg por día durante 3 días consecutivos por vía oral. En Infusión IV, 500 mg/ día durante mínimo tres días para luego continuar tratamiento vía oral hasta completar 7 a 10 días de tratamiento total.

· Niños: 10mg/kg/día vía oral administrado en una sola toma durante tres días consecutivos. No se han establecido criterios de seguridad y eficacia de azitromicina en niños por vía IV... por lo que se recomienda utilizar si V.O no procede.

## Doxiciclina

Bacteriostático del grupo las tetraciclinas con gran espectro antibacteriano para gram-positivo, gram-negativo, espiroquetas, micoplasma y rickettsias spp, presentando resistencia en *Pseudomonas* spp, *Proteus* spp, *Acinobacter* spp y *Legionella pneumophila* principalmente [15,16].

La semivida de la doxiciclina permite que se pueda administrar una sola vez al día, aunque en casos de infección grave o complicada, se puede administrar dos veces al día. En caso de IRA puede ser administrada con mayor seguridad que otras tetraciclinas. No obstante, las infecciones que cursan con IRAs de gravedad, deben vigilar la dosis de doxiciclina así como monitorizar los niveles de BUN [17,18] para evaluar la función renal.

El uso de doxiciclina debe ser muy conservador respecto a otros tipos de antibióticos en general y a tetraciclina en general debido a la mayor incidencia de resistencia cruzada, sobre todo en bacterias gram- negativo [19].

La doxiciclina, a pesar de ser un fármaco muy lipófilo, sólo una pequeña parte penetra en la BHE, por lo que está presente en LCR pero sin alcanzar niveles terapéuticos, no siendo útil para complicaciones derivadas de una infección tipo meningitis [20].

## Mecanismo de acción

De acción bacteriostática. Actúa como todas las tetraciclinas, alterando la síntesis de proteínas bacteriana gracias a que se fijan en la subunidad 30S, bloqueando así el puente entre el aminoacil-RNAt y el RNAm. La alteración proteica impide el desarrollo de la bacteria, derivando finalmente en lisis celular [21].

La doxiciclina al ser muy lipófila, penetra con mayor facilidad en la pared bacteriana, aunque la resistencia se presenta cuando ésta sufre mutaciones que alteran la pared bacteriana, haciendo al antibiótico menos permeable, llegando a ser el tratamiento ineficaz, en la mayor parte de los casos por el estrecho margen terapéutico que puede presentar [22].

## Farmacocinética

La vía de administración es más amplia que en otros fármacos, pudiéndose administrar por vía IV, oral, sublingual e intragingival con una absorción por vía oral del 90-100% siendo retrasada pero no disminuida tras la ingesta de alimentos en general y lácteos en particular por afinidad con iones calcio. Doxiciclina es de las tetraciclinas, la que menos afinidad por iones calcio presenta. Las concentraciones plasmáticas máximas de doxiciclina se alcanzan entre 2 y 4 horas con una unión a proteínas plasmáticas en dosis terapéuticas que oscilan entre el 23-93% respectivamente. No hay metabolismo hepático, como ocurre con el resto de tetraciclinas

Dado que la doxiciclina es muy lipófila, se distribuye con bastante facilidad por el organismo, atravesando la barrera placentaria y estando presente en la leche materna. Por esta última razón, doxiciclina está calificada en la categoría D de riesgo de embarazo [23].

La excreción del fármaco es fundamentalmente por excreción biliar a través de vía fecal y en un 20-26% por vía renal, con reducción del aclaramiento urinario al 1-5%, que tiene escaso interés debido a que no se aprecia acumulación de doxiciclina en el organismo y es una vía de excreción minoritaria respecto a vía biliar. Las nefropatías pueden retrasar la semivida de eliminación de doxiciclina, que oscila entre 15-25 horas en CN y 18-30 horas en caso de IR.

## Posología

Adultos: 100mg/12h vía oral el primer día seguido de 100mg/24h o 100mg/12h para infecciones graves. En infusión IV 200mg/24h

administrado en una o dos infusiones según gravedad.

Niños: 100mg/12h vía oral el primer día seguido de 100mg/24h o 100mg/12h para infecciones graves. En infusión IV >45 kg 200mg/24h seguido de 100-200mg/24h. La dosis de 200mg debe ser repartidas en una o dos infusiones día según estado y gravedad.

## Conclusiones

La penicilina G es el tratamiento estándar de la leptospirosis humana siendo su alternativa antibiótica en alérgicos a penicilinas, la doxiciclina.

Ambos antibióticos han mostrado gran eficacia tanto en leptospirosis anictéricas como Weil, no obstante y debido a las características farmacológicas de cada antibiótico, las guías actuales ponen la ceftriaxona y azitromicina como tratamientos alternativos a penicilina G y doxiciclina respectivamente, constituyendo una doble alternativa que minimizaría el riesgo de IRAs y meningitis, principales complicaciones derivadas de la leptospirosis.

Dada la revisión realizada, se concluye que la ceftriaxona y la azitromicina suponen una alternativa válida que resulta en una mayor eficacia como profilaxis en complicaciones derivadas de leptospirosis leve sin alteración de valores BUN ni ajuste posológico de dosis en caso de IR en administración con azitromicina, que puede utilizarse conjuntamente con ceftriaxona, fármaco que sí precisa de un ajuste posológico por ser excretado mayormente vía renal, pero no produce ningún tipo de interacción con azitromicina, creando una importante sinergia, alternativa antibiótica a Penicilina G y doxiciclina.

## Agradecimientos

A la los compañeros del servicio de farmacia hospitalaria del Hospital Universitari Sagrat Cor, por su ayuda y humanidad. A amigos y profesores, en especial a la Dra Lesia Ponomarenko, Alberto Lacasa y Fernando Reverte.

## Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

## Bibliografía

- 1 Williamson, MA., Snyder, LM. Wallach. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 9a ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- 2 Organización Mundial de la Salud. Leptospirosis humana, guía para el diagnóstico, vigilancia y control. Geneva: WHO; 2008.
- 3 Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis. México D.F.: DGEPI; 2008.
- 4 Oficina General de Epidemiología. Leptospirosis. Lima: OGE; 200.
- 5 Murray, PR., Rosenthal, KS., Pfaller, MA. Microbiología médica. 7a ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
- 6 Beers, MH., Porter, RS., Jones, TV., Kaplan, JL., Berkwits, M. Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 11a ed. Madrid: Elsevier; 2007.
- 7 Longo, DL., Fauci, AS., Kasper, DL., Hauser, SL., Jameson, JL., et al. Principios de medicina interna. 18a ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2013.
- 8 Instituto de Higiene. Leptospirosis [Internet]. Montevideo: Instituto de Higiene de la Universidad La República; 2009 [Citado el 31 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/leptos.htm>
- 9 Instituto Químico Biológico. Penicilina G. [Internet]. Barcelona: Instituto Químico Biológico; 2012 [Citado el 24 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b008.htm>
- 10 Mensa, J., Gatell, JM., García-Sánchez, JE., Letang, E., López-Suñé, E., et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 22a ed. Barcelona: Antares; 2012.
- 11 Instituto Químico Biológico. Azitromicina [Internet]. Barcelona: Instituto Químico Biológico; 2014 [Citado el 24 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a064.htm>
- 12 Phimda, K., Hoontrakul, S., Suttinont, C., Chareonwat, S., Losuwanaluk, K., et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3259-63.
- 13 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de prescripción terapéutica. Tetraciclinas [Internet]. Barcelona: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008 [Citado el 26 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwNXNIMDFzYjAz>
- 14 Colección Plus del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Tetraciclinas. [Internet]. Madrid: Colección Plus del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacioncolegial/presentacion/Paginas/Presentacion.aspx>
- 15 Ortiz, AC. Guía de Terapia Antimicrobiana. 1a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
- 16 Pfizer. Azitromicina [Internet]. Madrid: Pfizer; 2015. Disponible en: [https://www.pfizer.es/sobre\\_pfizer/medicamentos/zitromax.html#](https://www.pfizer.es/sobre_pfizer/medicamentos/zitromax.html#)
- 17 Instituto Químico Biológico. Doxiciclina [Internet]. Barcelona: Instituto Químico Biológico; 2014 [Citado el 24 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d052.htm>
- 18 Infecto. Leptospirosis [Internet]. Montevideo: Infecto; 2015 [Citado el 13 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/revisiomentemas/tema25/leptospirosis.htm>
- 19 Vademecum. Interacciones [Internet]. Madrid: Vademecum; 2015 [Citado el 18 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/interacciones>
- 20 Struthers, JK., Westran, RP. *Clinical Bacteriology*. 1a ed. Washington: ASM Press; 2003.
- 21 Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., Vibhagool, A., Thinkamrop, B., SUSAENG, W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1507-13.
- 22 Raptis, L., Pappas, G., Akritidis, N. Use of ceftriaxone in patients with severe leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 259-61.
- 23 Vallée, E., Heuer, C., Collins-Emerson, JM., Benschop, J., Wilson, PR. Serological patterns, antibody half-life and shedding in urine of *Leptospira* spp. In naturally exposed sheep. *N Z Vet J.* 2015; 63: 1-32. [Epub ahead of print]