

Hemorragia alveolar pulmonar como presentación poco frecuente de infección por *Leptospira* spp: una enfermedad ocupacional del personal militar en zonas tropicales

RAÚL REYES T.*, PABLO GIL T.** y MARÍA ESCUDERO B.***

Pulmonary alveolar hemorrhage as an unusual presentation of *Leptospira* spp: an occupational-disease of military personnel in tropical zones

Leptospirosis is one of the most important endemic zoonoses in the world with an increase in incidence in recent years. In military personnel it could be classified as an occupational disease given their specific activities in rural areas. Its clinical presentation is variable being in most cases a self-limited febrile disease. According to various factors dependent on the pathogen and the host, severe manifestations of the disease may occur within which the pulmonary involvement with a high mortality rate stands out. There is evidence of systemic steroid use as part of the treatment of this complication. We present a case of a young, military patient who debuts with diffuse alveolar hemorrhage syndrome secondary to leptospirosis and presents an excellent response to treatment with high doses of methylprednisolone, with a discussion of the diagnostic process and pathophysiological aspects of this condition.

Key words: *Leptospirosis; Weil disease; zoonoses; Lung disease; Hemorrhage*

Resumen

La leptospirosis es una de las zoonosis endémicas más importantes en el mundo con un aumento de la incidencia en los últimos años. En el personal militar podría ser catalogada como una enfermedad ocupacional dado sus actividades específicas en áreas rurales. Su presentación clínica es variable siendo en la mayoría de los casos una enfermedad febril autolimitada. De acuerdo con diversos factores dependientes del patógeno y del hospedero pueden presentarse manifestaciones severas de la enfermedad dentro de la cual destaca el compromiso pulmonar con una alta tasa de mortalidad. Existe evidencia del uso de esteroide sistémico como parte del tratamiento de esta complicación. Presentamos el caso de un paciente joven, militar, que debuta con síndrome de hemorragia alveolar difusa secundario a leptospirosis y presenta una excelente respuesta al tratamiento con altas dosis de metilprednisolona, con una discusión del proceso diagnóstico y aspectos fisiopatológicos de esta condición.

Palabras clave: *Leptospirosis; enfermedad de Weil, Zoonosis; enfermedades pulmonares; hemorragia.*

* Médico Especialista en Medicina Interna y Epidemiología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá, DC (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001>.

** Médico Especialista en Medicina Interna y Neumología, Servicio de Neumología, Hospital Militar Central, Bogotá, DC (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-6408-2234>.

*** Médico, Universidad de La Sabana (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-3649-1852>.

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis endémica producida por una espiroqueta del género *Leptospira* spp de distribución geográfica amplia a nivel mundial, siendo actualmente catalogada como una enfermedad emergente con un incremento de la incidencia en los últimos 10 años¹. Ocurre en escenarios epidemiológicos diversos afectando principalmente a países ubicados en zonas del trópico y a población de escasos recursos². Se reconoce una alta tasa de subdiagnóstico de la enfermedad con modelos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud que estiman una incidencia de 875.000 casos por año y una tasa de mortalidad de aproximadamente 48.600 personas por año³. Tiene un amplio rango de reservorios en mamíferos y la infección en humanos ocurre por contacto con fuentes de exposición ambiental como agua o tierra contaminada con orina animal o tejidos con presencia de espiroquetas, las cuales pueden sobrevivir en el agua o suelo por tiempos prolongados⁴. Por esta razón, se ha relacionado con exposiciones ocupacionales entre las cuales se incluye al personal militar, con descripción de brotes en tropas militares durante actividades en áreas rurales resaltando el potencial epidémico de la enfermedad en contextos epidemiológicos particulares^{5,6}.

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, variando desde infección subclínica o una enfermedad febril autolimitada en la mayoría de los pacientes hasta una enfermedad severa con disfunción orgánica que es potencialmente mortal en un 5-15% de los casos⁷. Posterior a un periodo de incubación de 2-14 días, se ha descrito clásicamente una evolución bifásica de los síntomas, con una fase febril inicial con bacteriemia que se acompaña de sintomatología general inespecífica con posterior desarrollo de una fase inmune caracterizada por la aparición de anticuerpos tipo IgM que se relaciona con la posibilidad de desarrollar complicaciones mediadas por fenómenos autoinflamatorios y de daño vascular mediado por toxinas que se traducen en mayor mortalidad, la cual varía entre 5 - 50%, de acuerdo a la presencia de ciertos factores de riesgo, siendo la oportunidad de la terapia antibiótica y las intervenciones de soporte orgánico los principales determinantes de un desenlace fatal⁸⁻¹¹.

El compromiso pulmonar es el segundo más frecuente detrás de la lesión renal aguda y el segundo con mayor mortalidad (50%) después de la miocarditis, con una incidencia del 20 al 70% de los casos y severidad variable, siendo en los casos más graves, una causa conocida del síndrome de hemorragia alveolar difusa¹²⁻¹³. Presentamos el caso de un paciente militar que se presenta con falla

respiratoria secundaria a hemorragia alveolar difusa por *Leptospira* spp, con descripción de su abordaje diagnóstico y la respuesta clínica favorable al tratamiento con esteroide sistémico.

Caso clínico

Paciente de 23 años, sexo masculino, soldado profesional, quien ingresó a nuestra institución procedente de área rural del Amazonas Colombiano por síntomas de dos semanas de evolución que se iniciaron durante su actividad militar, consistente en un cuadro febril agudo asociado a deposiciones diarreas acuosas, vómito, mialgias, artralgias y malestar general con respuesta parcial al manejo sintomático durante la primera semana. En la segunda semana de enfermedad se asoció tos persistente con expectoración blanquecina y en ocasiones hemoptoica, además de disnea y persistencia de la fiebre por lo cual consultó en otro centro hospitalario desde donde es remitido con diagnóstico de neumonía multilobar. Su único antecedente de consideración era el consumo de sustancias psicoactivas (marihuana) con frecuencia mensual. El paciente manifestó que durante la actividad en el área de operación militar tuvo exposición a fuentes hídricas de ríos y quebradas por escasez de agua potable en los días finales del patrullaje.

Durante la valoración médica se registraron los siguientes signos vitales: tensión arterial 96/54 mmHg, frecuencia cardíaca 108 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 28 respiraciones por minuto, temperatura 36,4°C, saturación periférica de oxígeno 93% con oxigenoterapia (FiO₂ = 0,50 con sistema Venturi); palidez mucocutánea, auscultación de estertores finos en ambos campos pulmonares y uso de musculatura accesoria de la respiración. Se trasladó a la unidad de cuidado crítico para monitorización e inicio de soporte ventilatorio mecánico por falla respiratoria tipo I presentando durante el procedimiento de intubación orotraqueal importante sangrado a través del tubo, que se acompaña de deterioro marcado de su estado general requiriendo inicio de soporte vasopresor y altos parámetros ventilatorios. Presentó neumotórax como complicación de la inserción del catéter venoso central. Se realizaron estudios paraclínicos de ingreso (Tabla 1) e imágenes diagnósticas (Figuras 1 y 2) donde se observaron opacidades alveolares broncocéntricas difusas en ambos campos pulmonares con tendencia a consolidar en los ápices y con densidad de vidrio esmerilado difuso, que predomina en las bases con neumotórax y neumomediastino asociados.

Se consideró un paciente con alta sospecha de hemorragia alveolar difusa por lo cual se realizó

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Hemograma	
Leucocitos	9,440/ μ l
Neutrófilos	77%
Linfocitos	12%
Hemoglobina	8,2 g/dL
Hematocrito	24,5%
Volumen corpuscular medio	85 fL
Concentración de hemoglobina corpuscular media	33 g/dL
Ancho de distribución eritrocitaria	14,8%
Plaquetas	311.000/ μ L
Gases arteriales	
pH	7,47
PCO ₂	41 mmHg
PO ₂	61,5 mmHg
HCO ₃	29,4 mmol/L
BE	+ 5,3 mmol/L
Lactato	1,6 mmol/L (VR: 0,0-2 mmol/L)
Pruebas de función renal	
Creatinina	0,75 mg/dL
Nitrógeno ureico	23 mg/dL
Perfil hepático	
Bilirrubina total	0,84 mg/dL
Bilirrubina directa	0,41 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0,43 mg/dL
AST	67 mg/dL (VR: 0-41U/L)
ALT	69 mg/dL (VR: 0-37 U/L)
Electrolitos	
Sodio	140 mmol/L
Potasio	3,6 mmol/L
Calcio	7,8 mg/dL
Cloro	101 mmol/L
Marcadores	
Procalcitonina	6,24 Positiva
PCR	14,3 mg/L (VR: 0,0-0,5 mg/dl)
Hemoparásitos	No se observan estructuras parasitarias
Serología de dengue	IgM e IgG negativo
Uroanálisis	
Densidad	1,015 g/mL
pH	6,5
Esterasa leucocitaria	Negativo
Nitritos	Negativo
Proteínas en orina	25 mg/dL
Glucosa	50 mg/dL
Cetonas	15 mg/dL
Urobilinógeno	Normal
Bilirrubina	Negativo
Sangre	Negativo
Células epiteliales	0-2 por campo
Leucocitos	0-2 por campo
Bacterias	Escasas
Moco	1+
Cilindros granulosos	Ocasionales

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva; VR: valor de referencia.

fibrobroncoscopia con hallazgo de sangrado en la totalidad del árbol bronquial sin posibilidad de toma de biopsia transbronquial por su estado crítico. En el abordaje diagnóstico se destacó la presencia de compromiso hemodinámico con respuesta inflamatoria sistémica marcada, hallazgos de hipoperfusión y elevación de la procalcitonina compatible con un *shock séptico* de origen pulmonar, por lo cual,

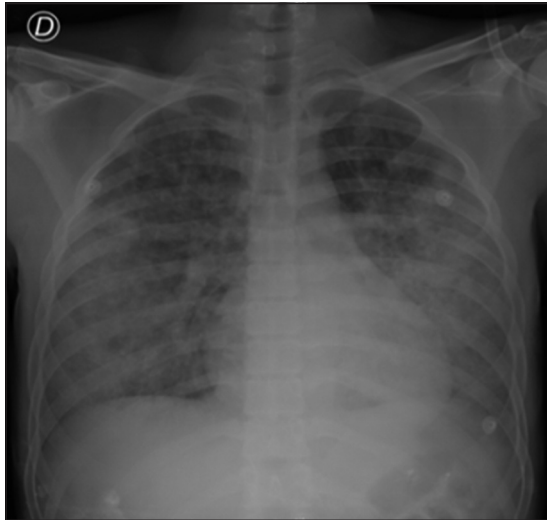


Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax: opacidades alveolares difusas en ambos campos pulmonares.

recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro (vancomicina, claritromicina y piperacilina/tazobactam). No se observó un compromiso renal ni hepático significativo ni otros hallazgos clínicos ni paraclínicos sugestivos de vasculitis, sin embargo, fueron solicitados estudios paraclínicos complementarios para descartar las principales causas de hemorragia alveolar difusa incluyendo el perfil inmunológico (Tabla 2).

Presentó deterioro progresivo de los índices de oxigenación cumpliendo criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo con indicación de pronación y relajación muscular según protocolo institucional y anemia progresiva requiriendo transfusión de hemoderivados en varias ocasiones. No se identificó aislamiento microbiológico y el perfil inmunológico fue negativo. En consenso multidisciplinario, analizando retrospectivamente la evolución clínica del paciente, se consideró un síndrome febril agudo del trópico con desarrollo de *shock séptico* de probable etiología bacteriana compatible con hemorragia alveolar secundario a compromiso severo por leptospirosis. Se inició tratamiento con esteroide sistémico (metilprednisolona 500 mg/día por 3 días) que se tradujo en mejoría progresiva de su condición general, permitiendo la liberación de la ventilación mecánica y el soporte vasopresor. Finalmente, recibimos estudio serológico positivo para *leptospira* spp con prueba confirmatoria que corroboró el diagnóstico (Tabla 3).

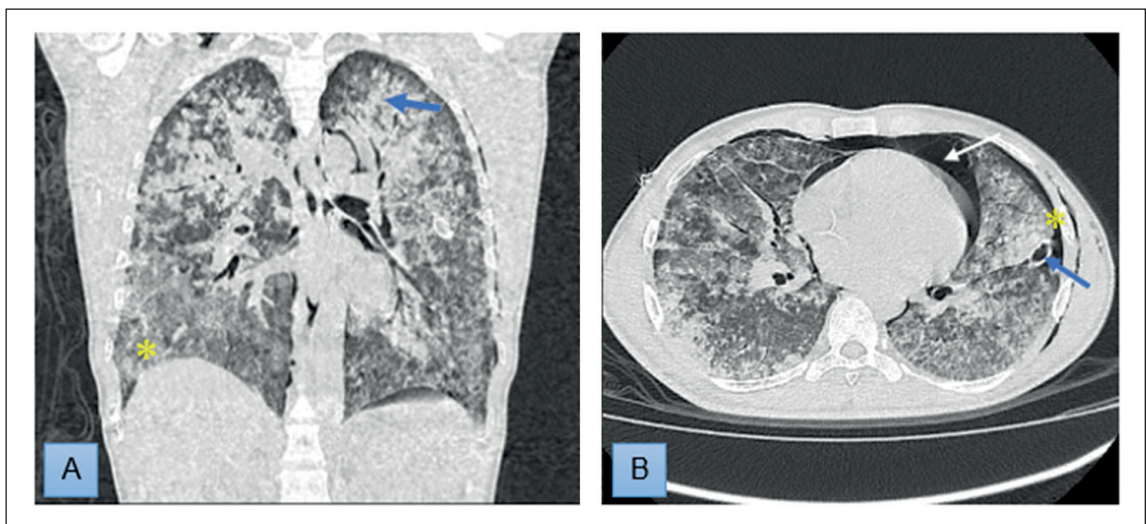


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax. **A:** Opacidades alveolares broncocéntricas y difusas en ambos campos pulmonares, con tendencia a consolidar en los ápices (flecha) y densidad de vidrio esmerilado en las bases (arteriscos). **B:** Neumotórax izquierdo (arterisco), neumomediastino (flecha blanca), toracostomía izquierda (flecha azul).

Tabla 2. Exámenes de laboratorio complementarios

Perfil inmunológico	
C4	38,1 mg/dL (VR: 12,9-39,2 mg/dL)
C3	133 mg/dL (VR: 81,1-157 mg/dL)
ANCAS	Negativo
ANAS	Negativo
Anticuerpos IgG Membrana basal glomerular	Negativo
Cultivos	
Baciloscopia	Negativa para bacilos ácido alcohol resistentes
Cultivo de esputo	<i>Enterobacter asburiae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i>
Lavado broncoalveolar	Negativo para microorganismos. Sanguinolento, aspecto turbio, células blancas 4 por campo, hematíes normales 6.048, hematíes crenados 144, recuento a 5 células de: 2 linfocitos y 3 macrófagos. No se observan hemosideróforos.
GenExpert	No detectado, coloración Ziehl-Neelsen negativo para Bacilos ácido-alcohol resistentes
Hemocultivo (#3)	Negativos
Urocultivo	Negativo
Test viral	
Influenza A y B	Negativo
Adenovirus	Negativo
Virus sincitial respiratorio	Negativo
ELISA VIH	Negativo
Tóxicos en orina	
Marihuana	Positivo
Cocaína	Negativo
Barbitúricos	Negativo
Benzodiacepinas	Negativo
Metadona	Negativo
Antidepresivos	Negativo
Opiáceos	Negativo
Fenciclidina	Negativo
Metanfetaminas	Negativo
Pruebas de coagulación	
TP	11,9 s
TPT	21,6 s

ANCAS: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ANAS: anticuerpos antinucleares; C4: componente 4 del Complemento; TP. Tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; VR valor de referencia.

Tabla 3. Estudios serológicos *Leptospira* spp

Inmunoensayo de flujo lateral	
IgM	Positivo
IgG	Negativo
Inmunoensayo enzimático (ELISA)	Mayor a 100 U/mL (VR: < 15 U/mL)*

*VR: Valor de referencia.

Comentario

La leptospirosis es la zoonosis de mayor distribución geográfica en el mundo. Como consecuencia de su presentación clínica variable, en la mayoría de los casos consiste en una enfermedad febril autolimitada y sumado a la ausencia de pruebas con buen rendimiento diagnóstico y practicidad, no se ha comprendido claramente la epidemiología e impacto en salud pública de esta enfermedad². En Colombia, es una enfermedad endémica, por lo cual su notificación es obligatoria en el sistema de vigilancia en salud pública. Sin embargo, los registros dependen de la sospecha clínica de la enfermedad y los datos obtenidos son enormemente variables en el tiempo. Por ejemplo, en 2011 la incidencia fue de 10,27 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que para el año 2017 fue tan solo de 1,3 casos por 100.000 habitantes¹⁴. Esto es dependiente de múltiples factores como la región del país, la época del año, la ocupación de las personas en estudio, el tamaño de muestra empleada y el método de identificación usado.

Durante la actividad militar que se lleva a cabo en áreas rurales, los soldados están expuestos a un contexto epidemiológico favorable para adquirir la leptospirosis como consecuencia de la combinación de condiciones climatológicas que favorecen la distribución de la espiroqueta en zonas de alta precipitación de lluvias, la necesidad de inmersiones en ríos y quebradas durante el patrullaje y el pobre acceso a agua potable de estas zonas con la gran diversidad de animales domésticos y salvajes que son reservorios potenciales de la espiroqueta^{15,16}. Por esto, consideramos que mantener un alto índice de sospecha de la leptospirosis en el contexto del síndrome febril agudo tropical especialmente en el personal militar y una vigilancia epidemiológica de los frecuentes brotes va a permitir mitigar el impacto de esta enfermedad ocupacional¹⁷.

Como se mencionó anteriormente la sintomatología y hallazgos en los exámenes de laboratorio son inespecíficos, por esta razón es necesario tener un alto índice de sospecha de acuerdo con el contexto clínico e instaurar un tratamiento antibiótico empírico oportuno, basado en el uso de betalactámicos o tetraciclinas, para evitar el desarrollo de complicaciones¹³. Dado que el aislamiento de la espiroqueta mediante cultivo es dispendioso y de crecimiento lento y las técnicas de biología molecular no están ampliamente disponibles, en la mayoría de los casos la confirmación diagnóstica se basa en la serología por diferentes técnicas como: microaglutinación (MAT); inmunoensayo enzimático (ELISA) o hemaglutinación indirecta, en donde se busca identificar la presencia de seroconversión que ocurre posterior

al quinto día de la enfermedad usando muestras pareadas en el inicio de los síntomas y durante el periodo de convalecencia con una sensibilidad variable entre el 60 y 90% y una alta especificidad¹⁸⁻²⁰.

A pesar que 20 al 70% de los pacientes presentan sintomatología respiratoria, en la mayoría de los casos el compromiso pulmonar es leve y transitorio, lo cual limita su identificación. En un porcentaje bajo de los pacientes la afectación pulmonar puede evolucionar a un síndrome de hemorragia alveolar difusa (SHAD) con una tasa de mortalidad estimada entre el 50 y 70%²¹.

La fisiopatología del compromiso pulmonar por leptospirosis es poco comprendida, pero, gracias a la secuenciación del genoma, herramientas genéticas y estudios en modelos animales se han reconocido algunos mecanismos de daño²². A nivel pulmonar se ha observado histológicamente infiltración alveolar de monocitos y neutrófilos, edema tisular, depósitos de fibrina y en ocasiones la formación de membranas hialinas compatibles con un patrón de daño alveolar difuso propio del SDRA. El SHAD por leptospirosis es secundario a vasculitis y se han reconocido dos mecanismos de daño hasta el momento. El primero está relacionado con la presencia de espiroquetas adheridas a las células endoteliales de los capilares pulmonares capaces de producir toxinas como: proteínas de la membrana celular, hemolisinas y lipopolisacáridos causando daño vascular. A su vez, durante la fase inmune de la enfermedad, se han demostrado depósitos de anticuerpos en la membrana alveolocapilar tipo IgG e IgM y C3, que se presume es secundario a una respuesta inmunológica exagerada de carácter inespecífico a través de los receptores de tipo Toll-2 (TLR-2) y un mecanismo dependiente de CD14 contra componentes de la membrana del microorganismo. Esto último se ha descrito como el principal factor relacionado con la gravedad de la enfermedad^{11, 23-24}.

El SHAD constituye una emergencia médica que requiere en la mayoría de los casos la instauración temprana de las medidas de soporte vital orgánico y el inicio de tratamiento específico de acuerdo con el patrón de daño reconocido^{25,26}. En nuestro caso, el paciente tuvo una falla respiratoria inusitada por SHAD que fue confirmado por los hallazgos fibrobroncoscópicos a pesar de la ausencia de hemosiderófagos en la muestra de lavado broncoalveolar que estuvo en probable relación con el tiempo de instauración del cuadro clínico. Las pruebas de identificación de tóxicos en orina fueron negativos. Llama la atención la presencia de *shock* con perfil distributivo sin compromiso renal ni hepático significativo en un contexto clínico que se interpretó sugestivo de leptospirosis al tratarse de un paciente procedente de área

endémica y con una ocupación laboral reconocida de alto riesgo para adquirir esta infección.

Existen múltiples factores de riesgo asociados a la mortalidad por leptospirosis dentro de los cuales se encuentran factores relacionados con el huésped (predisposición genética y respuesta inmunológica) y otros relacionados con el patógeno (tamaño del inóculo y serovar infectante)²⁷. Sin embargo, el principal factor modificador de la mortalidad en los pacientes es la instauración temprana del tratamiento de la disfunción orgánica y la antibioticoterapia empírica²⁸.

La evidencia científica del uso de corticosteroides para el tratamiento de la leptospirosis severa es escasa y divergente. Algunos estudios observacionales han demostrado un gran impacto en la mortalidad del uso temprano de altas dosis de metilprednisolona, especialmente en aquellos pacientes con compromiso pulmonar severo²⁹⁻³². Sin embargo, el único ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo que usó desmopresina en combinación con dosis altas de dexametasona no demostró un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad, el tiempo de ventilación mecánica y la estancia en unidad de cuidado intensivo, advirtiendo un probable aumento de infecciones nosocomiales³³. En nuestro caso, se observó una mejoría notable en la evolución clínica del paciente, posterior al inicio de altas dosis de metilprednisolona, que permitió la liberación del soporte ventilatorio y vasopresor.

Aun no hay evidencia científica suficiente para una recomendación clara a favor del uso de esteroides sistémicos en el SHAD por leptospirosis, sin embargo, de acuerdo con lo que se conoce de su origen fisiopatológico, su efecto anti-inflamatorio mediante la modulación de la respuesta inmune puede tener un efecto beneficioso para el tratamiento de esta complicación.

La plasmaféresis hace parte de las intervenciones que se pueden utilizar en la leptospirosis severa de acuerdo con la evidencia clínica actual¹⁰. Un protocolo utilizado en hemorragia pulmonar leve consistente en dos ciclos de intercambio plasmático de 25 mL/kg de peso corporal separados por 24 h en combinación con ciclofosfamida demostró un beneficio en supervivencia³⁴. También existen reportes de caso de hemorragia pulmonar severa que han obtenido buenos resultados con la inclusión de plasmaféresis a la terapia integral de inmunosupresión³⁵. Este procedimiento puede remover los complejos inmunes del plasma, pero también, factores de coagulación y plaquetas que puede inducir coagulopatía dilucional y trombocitopenia en 70 a 80% de los casos. En el presente caso, dado la persistencia de la hemorragia alveolar y el alto requerimiento transfusional, se decidió en la junta multidiscipli-

naria no realizar plasmaféresis dado la posibilidad de que la coagulopatía asociada pudiera agravar aún más la mecánica ventilatoria. Se requiere de mayor soporte científico para aclarar el papel de la adición de la plasmaféresis a la terapia inmunosupresora multimodal en la leptospirosis.

Bibliografía

- 1.- HARTSKEERL RA, COLLARES-PEREIRA M, ELLIS WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (4): 494-501.
- 2.- COSTA F, HAGAN JE, CALCAGNO J, KANE M, TORGERSON P, MARTINEZ-SILVEIRA MS, et al, Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2015; 9 (9): 0-1.
- 3.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG). Disponible en: <https://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/>
- 4.- KO AI, GOARANT C, PICARDEAU M. Leptospira: The Dawn of the Molecular Genetics Era for an Emerging Zoonotic Pathogen. *Nature Reviews Microbiology* 2009; 7 (10): 736-47.
- 5.- LUPI O, CARVALHO NETTO MA, AVELAR K, ROMERO C, BRUNIERAR, BRASIL P. Cluster of Leptospirosis Cases among Military Personnel in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17 (2): e129-31
- 6.- RUSSEL KL, GONZÁLES MA, WATTS DM. An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69: 53-7.
- 7.- MCBRIDE AJ, ATHANAZIO DA, REIS MG, KO AI LEPTOSPIROSIS. *Curr Opin Infect Dis.* 2005, 18: 376-86.
- 8.- SMITH S, LIU YH, CARTER A, KENNEDY BJ, DERMEDGOLOU A, POULGRAIN SS, et al. Severe Leptospirosis in Tropical Australia: Optimising Intensive Care Unit Management to Reduce Mortality. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2019; 13 (12): e0007929.
- 9.- TUBIANA S, MIKULSKI C, BECAM J, LACASSIN F, LEFÈVRE P, GOURINAT AC, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2013; 7 (1): e1991.
- 10.- HERATH N, ULUWATTAGE W, WELIWITIYA T, KARUNANAYAKE L, LEKAMWASAM S, RATNATUNGA N, et al. Sequel and Therapeutic Modalities of Leptospirosis Associated Severe Pulmonary Haemorrhagic Syndrome (SPHS); A Sri Lankan Experience. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19 (1): 1-8.
- 11.- DOLHNIKOFF M, MAUAD T, BETHLEM EP, RIBEIRO CARVALHO CR. Pathology and Pathophysiology of Pulmonary Manifestations in Leptospirosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11 (1): 142-8.

- 12.- SCHÖNFELD A, JENSEN B, ORTH HM, TAPPE D, FELDT T, HÄUSSINGER D. Severe Pulmonary Haemorrhage Syndrome in Leptospirosis in a Returning Traveller. *Infection*. 2019; 47 (1): 125-8.
- 13.- VANASCO NB, SCHMELING MF, LOTTESBERGER J, COSTA F, KO AI, TARABLA HD. Clinical Characteristics and Risk Factors of Human Leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Tropica*. 2008; 107 (3): 255-8.
- 14.- CARRÉNO LA, SALAS D, BELTRÁN KB. Prevalencia de leptospirosis en Colombia: Revisión sistemática de literatura. *Rev Salud Publica*. 2017; 19 (2): 204-9.
- 15.- BRINKER AJ, BLAZES DL. An outbreak of Leptospirosis among United States military personnel in Guam. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2017; 3 (1): 4-7.
- 16.- DIERKS J, SERVIES T, DO T. A Study on the Leptospirosis Outbreak Among US Marine Trainees in Okinawa, Japan. *Mil Med*. 2018; 183 (3-4): e208-12.
- 17.- ARIAS H, NÚÑEZ M, VALENZUELA I, OLIVARES A. Brote epidémico de leptospirosis en niños de Linares. *Revista Chilena de Pediatría* 2003; 74 (4): 405-10.
- 18.- HERATH N, ULUWATTAGE W, WELIWITIYA T, KARUNANAYAKE L, LEKAMWASAM S, RATNATUNGA N, et al. Day, Ben Cooper, and Sharon J. Peacock. Fool's Gold: Why Imperfect Reference Tests Are Undermining the Evaluation of Novel Diagnostics: A Reevaluation of 5 Diagnostic Tests for Leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55 (3): 322-31.
- 19.- SCHREIER S, DOUNGCHAWEE G, CHADSUTHI S, TRIAMPO D, TRIAMPO W. Leptospirosis: Current Situation and Trends of Specific Laboratory Tests. *Expert Review of Clinical Immunology* 2013; 9 (3): 263-80.
- 20.- PICARDEAU M, BERTHERAT E, JANCLOES M, SKOULOUDIS AN, KARA DURSKI, HARTSKEERL RA. Rapid Tests for Diagnosis of Leptospirosis: Current Tools and Emerging Technologies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014; 78 (1): 1-8.
- 21.- SEGURA ER, GANOZA CA, CAMPOS K, RICARDI JN, TORRES S, SILVA H, et al. Clinical Spectrum of Pulmonary Involvement in Leptospirosis in a Region of Endemicity, with Quantification of Leptospiral Burden. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40 (3): 343-51.
- 22.- EVANGELISTA K, COBURN J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiology* 2010; 5 (9): 1412-25.
- 23.- CRODA J, NETO AN, BRASIL RA, PAGLIARI C, NICODEMO AC, DUARTE MI. Leptospirosis Pulmonary Haemorrhage Syndrome Is Associated with Linear Deposition of Immunoglobulin and Complement on the Alveolar Surface. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16 (6): 593-99.
- 24.- VANDROUX D, CHANAREILLE P, DELMAS B, GAÛZÈRE BA, ALLOU N, RAFFRAY L, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Leptospirosis. *Journal of Critical Care* 2019; 51: 165-9.
- 25.- LEE AS, SPECKS U. Pulmonary capillaritis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 25 (5): 547-55.
- 26.- KLIEWER B, HUL CL, YASMER J. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Applied Radiology* 2019; 48 (6): 54-5.
- 27.- RAJAPAKSE S, RODRIGO C, HANNIFA R. Predictors of mortality in severe leptospirosis; a concept paper on developing a clinically relevant classification. *Journal of Emergency Trauma Shock* 2010; 3: 213-9.
- 28.- DOUDIER B, GARCIA S, QUENNEE V, JARNO P, BROUQUI P. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 299-300.
- 29.- ITTYACHEN AM, LAKSHMANAKUMAR VK, EAPEN CK, JOSEPH MR. Methylprednisolone as adjuvant in treatment of acute respiratory distress syndrome owing to leptospirosis - A pilot study. *Indian J Crit Care Med*. 2005; 9: 133-6.
- 30.- TRIVEDI SV, CHAVDA RK, WADIA PZ, SHETH V, BHAGADE PN, TRIVEDI SP, et al. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 901-3.
- 31.- KULARATNE SA, BUDAGODA BD, DE ALWIS VK, WICKRAMASINGHE WM, BANDARA JM, PATHIRAGE, et al. High efficacy of bolus methylprednisolone in severe leptospirosis: a descriptive study in Sri Lanka. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 13-7.
- 32.- SHENOY VV, NAGAR VS, CHOWDHURY AA, BHARGAT PS, JUVALE NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 602-6.
- 33.- NIWATTAYAKUL K, KAEWTASI S, CHUEASUWANCHAI S, HOONTRAKUL S, CHAREONWAT S, SUTTINONT C, et al. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 1207-12.
- 34.- TRIVEDI SV, VASAVA AH, BHATIA LC, PATEL TC, PATEL NK, PATEL NT. Plasma Exchange with Immunosuppression in Pulmonary Alveolar Haemorrhage Due to Leptospirosis. *Indian Journal of Medical Research*. 2010; 131 (3): 429-33.
- 35.- CERDAS-QUESADA C. Potential Benefits of Plasma Exchange by Apheresis on the Treatment of Severe Icteric Leptospirosis: Case Report and Literature Review. *Transfusion and Apheresis Science* 2011; 45 (2): 191-4.

Correspondencia a:

Dr. Raúl Reyes-Toledo

Médico especialista en Medicina Interna y Epidemiología. Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá, DC (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-5427-7679>.

E-mail: rauleduardore@gmail.com