

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, **06 de Julio del 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECA

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JHANNON NICCOL LOZANO JIMENEZ**, identificado(a) con **C.C. No. 1.002.092.696** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma



SHARI JAELENE VARGAS GUZMAN

C.C. No. 1.048.224.519 de BARANOA, ATLÁNTICO

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO


Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **6 de Julio del 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Biblioteca** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:					
Nombres y Apellidos:	JHANNON NICCOL LOZANO JIMENEZ				
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número: 1.002.092.696
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:	BOGOTÁ
Dirección de residencia:	CARRERA 75 # 65B-83				
Teléfono:	3003505709			Celular:	3003505709



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA
AUTOR(A) (ES)	JHANNON NICCOL LOZANO JIMENEZ
DIRECTOR (A)	ALFREDO LAGARES GUZMAN
CO-DIRECTOR (A)	ANA REYES VARGAS
JURADOS	XILENE MENDOZA SAMIR BOLÍVAR
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	CIUADAELA UNIVERSITARIA
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	148
TIPO DE ILUSTRACIONES	Ilustraciones, Mapas, Tablas, gráficos
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



**REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN
CARIBE DE COLOMBIA.**

JHANNON NICCOL LOZANO JIMENEZ

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
PUERTO COLOMBIA**

2023



**REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN
CARIBE DE COLOMBIA**

JHANNON NICCOL LOZANO JIMENEZ

Monografía presentada como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico

DIRECTORES DE TRABAJO DE GRADO:

**Alfredo Lagares Guzmán
Químico Farmacéutico
MSc. en Inmunología**

**Ana Milena Reyes Vargas
Química Farmacéutica
Especialista en Estadística Aplicada.
MSc. en Estadística Aplicada**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA**

2023

PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo de grado titulado: REVISIÓN SISTEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA, presentado por la estudiante Jhannon Niccol Lozano Jimenez, en cumplimiento del requisito para optar al título de QUÍMICO FARMACÉUTICO, fue aprobado por las directoras, el día__ del año 2023

ALFREDO LAGARES GUZMAN
Químico Farmacéutico
Magíster en Inmunología
Director

ANA MILENA REYES VARGAS
Química Farmacéutica
Especialista en Estadística Aplicada
Magíster en Estadística Aplicada
Directora

NOTA DE ACEPTACIÓN

FIRMA DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

“Las personas que intenten encontrar un motivo en esta narrativa serán procesadas;

las personas que intenten encontrarle una moraleja serán desterradas;

las personas que intenten encontrar un complot serán fusiladas”

Mark Twain, Huckleberry Finn

DEDICATORIA

A Dios, porque es quien me ha dado la fuerza y el aguante para seguir esforzándome día a día, porque poco a poco me ha ido enseñando el camino para alcanzar este logro, sin dejarme llevar por mis propios pensamientos.

A mi mamá y mi papá, porque sin ellos nada hubiese sido posible, son quienes desde un inicio creyeron en mí colocando su amor y sacrificio en mi educación, a la vez que seguían enseñándome valores como persona.

A mis hermanos, porque de una u otra forma me han apoyado

Al profe Alfredo y a la profe Ana, sin su guía y enseñanza esto no hubiese sido posible, desde un principio estuvieron abiertos a enseñarme y a guiarme con paciencia a través de este largo camino compartiendo su amplio conocimiento, inculcándome el amor por la investigación.

A mis amigos y colegas Lizmeth, Steven y Amanda, quienes me han aguantado y me han apoyado cuando más pensaba desfallecer, compañeros de estudio, traspasos y desorden, han contribuido en mí a ser mejor persona cada día.

A Kevin, el cual me alentó día a día a seguir y no darme por vencida, quien ha sido un gran apoyo en estos momentos de mi vida para lograr este objetivo, celebrando mis triunfos y apoyándome en mis caídas.

A principalmente a mí, por llegar hasta aquí, por tener personas tan maravillosas a mi lado. Gracias a todos por compartir sus conocimientos, cariño y por su apoyo incondicional.

Jhannon Lozano Jimenez

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad del Atlántico y a la Facultad de Química y farmacia, por haberme formado de una manera integral en esta maravillosa profesión, inculcando no sólo el saber científico, sino la ética y los valores necesarios para ejercer esta profesión.

A mis directores de trabajo de grado, Alfredo Lagares y Ana Reyes, por su apoyo incondicional, su guía y paciencia, los cuales me orientaron a alcanzar mis objetivos.

A Alejandra Negrete, por su ayuda y apoyo en este proyecto, sin sus conocimientos, su amabilidad y dedicación esto no hubiese sido posible.

A los Docentes del Programa de Farmacia, quienes con sus conocimientos contribuyeron en mi formación profesional.

Jhannon Lozano Jimenez

CONTENIDO

GLOSARIO	14
RESUMEN	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓN	21
2. ANTECEDENTES	24
a. INTERNACIONALES	25
b. NACIONALES	26
3. CAPITULO 1. GENERALIDADES DE LA LEPTOSPIROSIS	29
3.3. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, MOLECULARES Y CELULARES	29
3.3.1. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y CELULARES	32
3.3.2. PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA.	34
3.3.3. FLAGELO	44
3.4. ENTRADA, ADHERENCIA, INVASION, DISEMINACIÓN Y PATOGENIA	46
3.5. ENFERMEDAD DE WEIL	51
3.6. RESPUESTA INMUNE EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN.	52
3.7. DIAGNÓSTICO	55
3.7.1. Prueba de aglutinación microscópica	56
3.7.2. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)	56
3.7.3. Ensayo de hemaglutinación indirecta	57
3.7.4. Técnicas de Microscopía.	58
3.7.5. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	58
3.7.6. Técnicas de cultivo	60
4. LEPTOSPIROSIS: UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA	61
5.LEPTOSPIROSIS, UN ENFOQUE ONE HEALTH: La leptospirosis vista como un problema de américa latina asociado a la pobreza.	69
6. METODOLOGÍA	74
6.3. ENFOQUE METODOLÓGICO	74
6.4. TIPO DE ESTUDIO	75
6.5. MÉTODO DE ESTUDIO	75
6.6. OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS	76
6.6.2. Periodo de estudio	77

6.6.3. Población	77
6.7. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	77
6.8. VARIABLES DE ESTUDIO	78
6.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	82
6.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	82
6.11. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS DE INTERÉS	83
7. RESULTADOS	91
7.3. DETERMINANTES SOCIODEMOGRÁFICOS EN LA PREVALENCIA DE LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE SEGÚN ARTICULOS ORIGINALES ENCONTRADOS 2009-2021.	92
7.3.1. Casos de leptospirosis en la Región Caribe colombiana entre el periodo de 2009-2021.	92
7.3.2. Sintomatología presentadas en los casos confirmados en artículos originales de leptospirosis en el periodo de estudio.	98
7.4. CASOS CONFIRMADOS REPORTADOS EN EL SIVIGILA ENTRE LOS AÑOS 2009 Y 2021.	99
7.4.1. REPORTE DE MUERTES Y TASAS DE LETALIDAD DE CASOS PUBLICADOS POR SIVIGILA	105
7.5. INCIDENCIA	109
7.6. Edad y Género.	111
7.7. Ocupación.	112
7.8. MAPA DE DISTRIBUCIÓN.	113
8. DISCUSIÓN.	114
8.1. Proporción y prevalencia de la leptospirosis en el Caribe Colombiano entre los años 2009-2021.	115
8.2. Importancia de los factores socioeconómicos y medioambientales en la adquisición de la leptospirosis.	121
8.3. Limitaciones de la investigación.	129
9. CONCLUSIONES	130
10. BIBLIOGRAFÍA	134

LISTA DE TABLAS

Table 1. Clasificación del género <i>Leptospira</i>	30
Table 2. Operacionalización de variables.....	79
Table 3. Lista de verificación STROBE para evaluar la calidad de los artículos	84
Table 4. Tabla de contingencia de edades según el sexo reportados en los artículos originales.	96
Table 5. Tabla de contingencia de edades según el sexo reportados en los artículos originales.....	111

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Morfología de la leptospira spp bajo microscopio electrónico de barrido	30
Figure 2. Estructura de la capa externa de las especies de Leptospira, en donde se muestran las diferentes proteínas de la membrana externa.....	35
Figure 3. Estructura tridimensional de LipL32..	37
Figure 4. Arquitectura de la membrana leptospiral.....	41
Figure 5. Ciclo de transmisión de la Leptospira.....	48
Figure 6. Contextos epidemiológicos de la leptospirosis.	62
Figure 7. Mapa de la región caribe colombiana.....	76
Figure 8. Búsqueda de literatura según diagrama de flujo Prisma-2019.	83
Figure 9. Mapa de calor con la distribución de casos de leptospirosis en el caribe colombiano durante el periodo 2009-2021.....	114

LISTADO DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de casos de leptospirosis entre los años 2009-2010.....	92
Gráfica 2. Número de casos de leptospirosis según el Departamento.	93
Gráfica 3. Casos confirmados de Leptospirosis recolectados de artículos originales publicados en las diferentes bases de datos de interés entre los años 2009-2021.	94
Gráfica 4. Ocupaciones más comúnmente reportadas en los artículos originales.	95
Gráfica 5. Distribución de casos según el tipo de vivienda reportada en los artículos originales estudiados	98
Gráfica 6. Síntomas más frecuentes presentados en pacientes positivos para leptospirosis.....	99
Gráfica 7. Proporción de casos confirmados reportados en el SIVIGILA entre el 2009-2021 de todos los departamentos de la región caribe colombiano.	100
Gráfica 8. Distribución de casos por años en la región caribe colombiana.	100
Gráfica 9. En el gráfico se muestra la distribución de casos por departamento según el año de estudio.	101
Gráfica 10. Casos totales en el departamento del Atlántico por año.	102
Gráfica 11. Casos totales en el departamento del Bolívar por año.....	102
Gráfica 12. Casos totales en el departamento del Cesar por año.	103
Gráfica 13. Casos totales en el departamento de Córdoba por año.	103
Gráfica 14. Casos totales en el departamento de la Guajira por año.	103
Gráfica 15. Casos totales en el departamento del Magdalena por año.	104
Gráfica 16. Casos totales en el departamento del Atlántico por año.	104
Gráfica 17. Casos totales en la sub-región de Urabá por año.	105
Gráfica 18. No. De muertes reportadas en el SIVIGILA de casos de leptospirosis por departamento durante los años 2009 a 2021.	106
Gráfica 19. Número de muertes por leptospirosis en los diferentes departamentos por año según el SIVIGILA en la región caribe colombiana.	107
Gráfica 20. Porcentaje de letalidad de la leptospirosis en el caribe colombiano según informes del SIVIGILA	108
Gráfica 21. Incidencia de la leptospirosis por cada 100.000 habitantes de acuerdo a los reportes del SIVIGILA en la región caribe colombiana.	110
Gráfica 22. . Ocupaciones más comunes en pacientes reportados con Leptospirosis por el SIVIGILA.....	113
Gráfica 23. Tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes según los casos reportados en el SIVIGILA en la región caribe colombiana.	123
Gráfica 24. Precipitación acumulada (mm) en la región del caribe colombiano por cada año de estudio.	124
Gráfica 25. Densidad poblacional de la Región Caribe desde el 2009 hasta el 2020.	127

GLOSARIO.

Años de vida ajustados por discapacidad, AVAD: Corresponden a los años de vida ajustados por discapacidad o DALYS por sus siglas en inglés (Disability Adjusted Life Years) hace referencia al impacto de la mortalidad y discapacidad asociada a enfermedades específicas. Su principal utilidad se refiere a los estudios de carga de la enfermedad, los cuales se definen como un indicador que permite medir las pérdidas de salud que para una población representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades (1).

Epidemiología: Es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios de control de enfermedades y otros problemas de salud (2).

Endemia: Se considera Endemia, a la aparición constante de una enfermedad, trastorno o agente infeccioso nocivo en un área geográfica o grupo de población. Una enfermedad endémica, es aquella que prevalece a lo largo del tiempo, y afecta a una región o grupo de población claramente definidos (3).

Epidemia: Una epidemia se produce cuando existe un aumento inusual del número de casos de una enfermedad en una población determinada, afectando simultáneamente a un gran número de personas durante un periodo de tiempo concreto. Cada enfermedad epidémica requiere una actuación específica en ámbitos de prevención y tratamiento (4).

Enfermedad Emergente: Según la OMS, se define como la aparición de una enfermedad, nueva o desconocida, generalmente de tipo infeccioso o trasmisible, capaz de causar problemas en la salud pública a nivel local, regional o mundial. (4,5).

Evolución natural de la enfermedad: hace referencia al curso natural que tiene una enfermedad en una persona desde su inicio hasta su resolución sin mediar intervenciones. Este proceso inicia con la exposición el huésped al agente causal, y termina con la recuperación, discapacidad, o la muerte (4).

Factor de riesgo: Es todo rasgo, característica o exposición de un individuo a que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad (6).

Incidencia: Es la cantidad de casos nuevos que se presentan de una enfermedad, síntoma, muerte o lesión presentada durante un periodo de tiempo específico, como un año (7).

Incubación: Hace referencia al periodo de tiempo entre la invasión por un agente infeccioso y la aparición de los primeros signos o síntomas de enfermedad (8).

Morbilidad: La Morbilidad es el índice de personas enfermas en un lugar y tiempo determinado. La tasa de morbilidad es un índice estadístico útil para estudiar los procesos de evolución y control de las enfermedades. Estos datos permiten a las autoridades sanitarias establecer políticas adecuadas para cumplir el derecho a la salud consagrado en las distintas instituciones (9).

One Health: o “Una Salud” es un enfoque multisectorial de la OMS concebido para diseñar y aplicar programas, políticas, leyes e investigaciones en el que múltiples sectores se comunican y colaboran para lograr mejores resultados de salud pública. El objetivo de trabajo en el enfoque de “una salud” son la inocuidad de los alimentos, el control de la zoonosis y la lucha contra la resistencia a los antibióticos (10).

Patógeno: Se refiere a cualquier organismo (bacteria, virus, hongos, parásitos) capaces de causar enfermedad o iniciar un proceso biológico (11).

Patogenicidad: Es la propiedad de producir patología o enfermedad (12).

Reservorio (de agentes infecciosos): Se refiere a cualquier ser humano, animal, artrópodo, planta, suelo o materia (o una contaminación de estos), en donde vive y se multiplica un agente causante de una enfermedad, y del cual depende su reproducción de tal forma que pueda ser transmitidos a otro huésped susceptible (12).

Zona de vivienda: para esta investigación se tendrá en cuenta como tipo de vivienda el tipo de área donde residen las personas, siendo clasificado como urbano o rural.

Zoonosis: Se considera zoonosis a cualquier enfermedad y/o infección que es naturalmente “transmisible desde animales vertebrados al hombre”, es clasificada como una zoonosis de acuerdo a la publicación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) “zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales” (13).

RESUMEN

Objetivo: Determinar y analizar la tendencia y distribución epidemiológica de la leptospirosis en la región caribe de Colombia durante el periodo 2009 – 2021.

Métodos: Se realiza un trabajo de investigación de tipo descriptivo cuali-cuantitativo en el cual se recolectan datos de artículos originales a través de bases de datos: Science Direct, Scielo, Pubmed, Google Scholar, EMBASE y Lilacs. La búsqueda se realizó a través de terminología MESH y DECS, seleccionando los artículos originales por el método STROBE; y los reportes de casos de leptospirosis del SIVIGILA. Se tomó como lugar de estudio la región del caribe colombiano incluyendo la subregión del Urabá, durante los años 2009-2021. Se evaluaron variables cuantitativas como la tasa de incidencia y cualitativas como la caracterización de la población. Los datos de incidencia se graficaron en el mapa de distribución por medio del software ArGis.

Resultados: Se obtuvieron 855 casos derivados de los artículos originales y 3279 casos reportados en el SIVIGILA, con los cuales se analizaron los datos de incidencia por departamento y por año, siendo el año con mayor incidencia de casos el 2010 para ambas fuentes de información. Los departamentos con mayor número de casos registrados en el SIVIGILA fueron el Urabá, Atlántico, Bolívar y Magdalena, a diferencia de los reportados en artículos originales los cuales fueron la subregión de Urabá, Córdoba y Bolívar respectivamente. Se evidencian en los datos los diferentes factores de riesgo que tiene esta población para adquirir leptospirosis, encontrándose que las ocupaciones que reportan mayor número de casos son estudiantes, empleados, agricultores y amas de casa respectivamente. Por otra parte, se analizan datos sociodemográficos, evaluándose factores como la precipitación acumulada en la región y años de estudios, coincidiendo el

año con mayor precipitación con el año en el cual el SIVIGILA y los reportes de los artículos notifican. Se analiza el factor de pobreza monetaria según el DANE, encontrándose que los departamentos con más casos reportados son quienes registran mayores índices de pobreza. Se analiza otro factor de riesgo que es la densidad poblacional, en el cual se observó que la región se encuentra en constante crecimiento en términos de densidad poblacional, lo cual podría inferir directamente la calidad de vida de la población y, por ende, aumentar el riesgo de contraer leptospirosis.

Conclusión: Los resultados del presente estudio sugieren que la leptospirosis constituye un problema de salud pública en la región Caribe. La enfermedad no solo se manifiesta como un problema ocupacional de zonas rurales, porque cerca de 70 % de los casos confirmados o probables identificados radican en ambientes urbanos. La información analizada en esta investigación visualiza no solo los casos reportados en el periodo de estudio, sino los probables factores de riesgo presentados en la población residente de la región. El entorno ambiental de la población es un factor importante en este análisis, observándose, por ejemplo, que los departamentos con un mayor índice de pobreza son los departamentos que más reportan casos durante los años de estudio en sus cabeceras municipales.

ABSTRACT

Objective: To determine and analyze the trend and epidemiological distribution of leptospirosis in the Caribbean region of Colombia during the period 2009 - 2021.

Methods: A qualitative-quantitative descriptive research work is carried out in which data from original articles are collected through databases: Science Direct, Scielo, Pubmed, Google Scholar, EMBASE and Lilacs. The search was carried out using MESH and DECS terminology, selecting the original articles by the STROBE method; and the reports of cases of leptospirosis from SIVIGILA. The Colombian Caribbean region, including the Urabá subregion, was taken as the place of study, during the years 2009-2021. Quantitative variables such as the incidence rate and qualitative variables such as the characterization of the population were evaluated. The incidence data was plotted on the distribution map using the ArGis software.

Results: 855 cases derived from the original articles and 3279 cases reported in SIVIGILA were obtained, with which the incidence data by department and by year were analyzed, with 2010 being the year with the highest incidence of cases for both sources of information. The departments with the highest number of cases registered in SIVIGILA were Urabá, Atlántico, Bolívar and Magdalena, unlike those reported in original articles which were the subregion of Urabá, Córdoba and Bolívar respectively. The data shows the different risk factors that this population has to acquire leptospirosis, finding that the occupations that report the highest number of cases are students, employees, farmers and housewives, respectively. On the other hand, sociodemographic data are analyzed, evaluating factors such as accumulated precipitation in the region and years of studies, with the year with the highest precipitation coinciding with the year in which SIVIGILA and the reports of the articles notify. The monetary poverty factor according to DANE is analyzed, finding that the

departments with the most reported cases are those that register the highest poverty rates. Another risk factor is analyzed, which is population density, in which it was observed that the region is constantly growing in terms of population density, which could directly infer the quality of life of the population and therefore increase the risk of contracting leptospirosis.

Conclusion: The results of this study suggest that leptospirosis constitutes a public health problem in the Caribbean region. The disease not only manifests itself as an occupational problem in rural areas, because about 70% of the confirmed or probable cases identified reside in urban environments. The information analyzed in this research displays not only the cases reported in the study period, but also the probable risk factors present in the resident population of the region. The environmental environment of the population is an important factor in this analysis, observing, for example, that the departments with the highest poverty index are the departments that report the most cases during the years of study in their municipal capitals.

1. INTRODUCCIÓN

La *Leptospira*, es una espiroqueta Gram Negativa perteneciente a la familia *Leptospiraceae*, el cual es el agente causal de la Leptospirosis, enfermedad zoonótica de expansión mundial y de gran importancia para la salud pública (14). Está considerada como una enfermedad emergente y es causante de más de 500,000 casos mundiales aproximadamente, de los cuales un gran porcentaje de ellos se presentan en países de América Latina (15,16). A pesar de que es una enfermedad muy estudiada por su importancia en la salud pública, la *Leptospira* tiene una virulencia poco entendida debido a que es un grupo muy heterogéneo el cual posee al menos 300 serovares. Algunos serovares tienden a causar enfermedades leves mientras que otros la enfermedad puede ser severa; es decir, no existe una presentación específica de la infección para un serovar, cualquier serovar puede causar una infección leve o severa dependiendo del huésped (17–20).

La Leptospirosis afecta principalmente a hombres, mujeres y niños de zonas rurales y urbanas de bajos recursos en diferentes regiones del mundo, sin distinción una distinción representativa con respecto al sexo del huésped (20). Sin embargo, tiende a presentarse de forma más frecuente en hombres jóvenes de escasos recursos debido a sus ocupaciones laborales. Otro factor importante en la presentación de la enfermedad es que es mayor frecuencia en climas tropicales. Este agente afecta a mamíferos domésticos y silvestres, tales como equinos, bovinos, porcinos, anfibios y aves, siendo las ratas su principal reservorio (20). Un factor de riesgo para contraer la infección es la realización de actividades ocupacionales que involucren un contacto con animales infectados (veterinarios, agricultores, exposición a alcantarillados), por lo que la ocupación se ha convertido en un factor importante en la adquisición de la infección (21,22). No hay seguridad acerca de la morbilidad de la leptospirosis, Torgerson et al. (2015) (23)

estimaron que existen 1,03 millones de casos anuales, de los cuales estos representan una pérdida de aproximadamente 2,9 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) y establecieron también que el mayor impacto y afectación se da en sectores marginales de países tropicales del tercer mundo (24). Al ser la mayoría de los casos registrados hombres adultos jóvenes, esto puede tener un impacto sustancial en la economía de países de ingresos bajos y medios (23,24).

Si bien la Leptospirosis es una enfermedad endémica mundial, la situación en los países en desarrollo es diferente principalmente por las precarias condiciones de vida que manejan muchas poblaciones rurales y urbanas, lo cual los expone mayoritariamente a los factores de riesgo (23). Según la OMS, los casos suelen incrementar en los meses más lluviosos o al presentarse inundaciones (22,23). Esta enfermedad es subdiagnosticada en el mundo, por lo que no se encuentran completamente documentados el número de casos humanos en el mundo (22). Sin embargo, sí existe evidencia de que en la mayoría de los casos la infección se manifiesta de forma severa, por lo que su mortalidad supera un 25%. (24,25).

Existen muchos artículos de investigación de diferentes casos de leptospirosis presentados en diferentes regiones de Colombia. En la Región Caribe predomina el clima tropical; además, las actividades para el sustento de vida en muchos municipios de la región son la agricultura, la ganadería y la porcicultura, lo cual hace que la población se encuentre en una posición de riesgo a contraer la infección (23,25). De hecho, se han documentado diferentes artículos de investigación en el que se reportan múltiples casos clínicos de leptospirosis en municipios de la Región Caribe. Es por esto, ante la predominancia de enfermedades febriles en la región, la leptospirosis se encuentra dentro de las posibilidades diagnósticas del síndrome febril. Según la OMS, “muy poco se conoce de la verdadera incidencia de la leptospirosis. La enfermedad se encuentra subdiagnosticada por diferentes

razones, entre ellas se incluye la dificultad de distinguir los signos clínicos de otras enfermedades endémicas que tienen en común cuadros febriles, a este problema también se suma la falta de servicios de laboratorio de diagnóstico adecuados; estas características, junto con la gran variedad de manifestaciones clínicas, puede ser mortal” (25).

Sin embargo, a pesar de los artículos de investigación que reportan los diferentes casos presentados, es necesario realizar un estudio con el objetivo de conocer el estado epidemiológico de la leptospirosis en la región. La leptospirosis es una enfermedad zoonótica emergente desatendida que tiene un importante impacto en la salud pública en todo el mundo (23) En Colombia, esta enfermedad es de obligatoria notificación; sin embargo, los casos no se encuentran completamente documentados constituyéndose un problema para los registros epidemiológicos de la enfermedad y por ende la implementación de programas de vigilancia y prevención (25).

Todos estos factores, junto con las condiciones ambientales, culturales y sociales de los municipios de la Región Caribe Colombiana, favorecen la diseminación de la bacteria. Existe evidencia previa acerca de estudios enfocados en la epidemiología de la Leptospirosis, muchos de los cuales se han llevado a cabo en Centroamérica y Sudamérica (15,25). De hecho, previa a esta revisión se han presentado trabajos similares en Colombia sobre la epidemiología de la leptospirosis enfocada a diferentes departamentos y ciudades (26). Sin embargo, en esta revisión se presenta un enfoque que permita conocer y evaluar, mediante la presentación de la información actualizada, los aspectos epidemiológicos de la *Leptospira* entre los años 2009 – 2021 en la región caribe colombiana. De esta forma se busca determinar el comportamiento y situación actual de la enfermedad, lo cual permitirá aportar a las autoridades de salud insumos para la toma de decisiones y mejorar las estrategias para su prevención e intervención.

2. ANTECEDENTES

La leptospirosis, es una de las enfermedades bacterianas zoonóticas más importantes en el mundo, la cual es causada por las especies patógenas de la *Leptospira spp.* Esta enfermedad posee una alta incidencia en áreas urbanas y pobres de las zonas tropicales de países pobres o en desarrollo (27).

Se ha encontrado la *Leptospira* un amplio rango de huéspedes animales, especialmente mamíferos. Las ratas han sido identificadas como huéspedes de mantenimiento de las serovariedades *Icterohaemorrhagiae* y *Copenhageni*. Sin embargo, estos animales no son los únicos huéspedes, el ganado vacuno, perros domésticos y marsupiales han sido identificados también como otros huéspedes de la bacteria, los cuales tienen una relación estrecha con el ser humano (27,28).

Anualmente se reportan en Latinoamérica un 10% de los casos mundiales de leptospirosis con una mayor incidencia en áreas y países tropicales. Los países que reportan más casos de leptospirosis son: Brasil, Perú, Colombia y Ecuador (27). Si bien todas las personas son susceptibles independiente de la edad o sexo, la frecuencia ha sido más predominante en hombres jóvenes, y generalmente se presenta de una forma leve en un 90 y 95% y de forma grave entre un 5 a 10%. El principal signo grave de esta enfermedad es el daño renal agudo, compromiso pulmonar y falla hepática y en los cuadros graves la mortalidad de la enfermedad alcanza hasta un 10% (27,28).

La leptospirosis es una enfermedad difícil de diagnosticar ya que en su fase inicial presenta sintomatología inespecíficas y parecidas a cualquier otra enfermedad viral. Sin embargo, también existe un reto en su diagnóstico debido a la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas en los diferentes centros de salud (28).

a. INTERNACIONALES

Mundialmente la prevalencia de la leptospirosis se presenta en trópicos y zonas húmedas. Es muy frecuente la presentación de brotes de la enfermedad asociados a inundaciones, esto debido a aguas estancadas las cuales se suelen contaminar de orina de animales infectados. Entre los últimos brotes de mayor importancia destacan en 1995, en Nicaragua, el cual tuvo una alta mortalidad (27–29).

Aunque la leptospirosis se presenta debido a exposición directa o indirecta de a la orina, la adquisición de la bacteria se puede presentar por exposición a ambientes contaminados ya sea por actividades laborales (tales como ganaderos, campesinos, veterinarios etc), actividades recreacionales o por nivel socioeconómico (pobreza y deficiencia sanitaria son los principales factores). En el mundo, las zonas más conocidas de alto riesgo incluyen Brasil, China, Tailandia, El Caribe, las Islas del pacífico y Vietman. Según datos de la PAHO, la región de las américas es la que presenta más alertas de la enfermedad (alrededor de 568 alertas entre 2007 y 2011 según “Health Map”). En el año 2012, debido a las inundaciones presentadas en algunas ciudades de Tailandia y Filipinas, se presentó un importante brote de leptospirosis (29).

Sin embargo, los datos acerca de la prevalencia y los años de vida saludable perdidos por incapacidad aún no se encuentran estimados. Esto debido a que esta enfermedad ha sido incluida progresivamente dentro de las enfermedades de notificación obligatoria [30]. Según la OMS, se ha establecido una incidencia media anual, que corresponde a cinco casos por 100.000 habitantes, sin embargo, África, Pacífico occidental y las américas en los últimos años ha presentado las mayores incidencias medias, de 95,5; 66,4 y 12,5% respectivamente. La OMS recomienda cautela con la presentación de estos datos debido a los pocos estudios disponibles para el registro de datos, sobre todo en las Américas, ya que

esta enfermedad en áreas endémicas no presenta los suficientes registros debido a que puede ser confundidas con otras patologías como la influenza, el dengue, la fiebre amarilla etc. (22).

En Europa, a pesar de ser un continente desarrollado, se han identificado la presencia de Leptospirosis en diferentes países europeos, estos causados mayoritariamente por actividades ocupacionales o de turismo. En gran Bretaña entre 1991 – 1995 se diagnosticó un promedio de 30 casos anuales, el cual se sospecha que el brote fue causado por un verano largo y caliente acontecido en todo el país. Otro país en el que se han identificado casos ha sido Escocia, en donde un estudio reportó algunos serovares aislados de una población de gatos en los cuales se identificó *Icterohaemorrhagiae*, *hardjs* y *autumnalis*. (30)

En los últimos años alrededor del mundo, se ha presentado el aumento en el número de casos de leptospirosis severos, con compromiso pulmonar, renal y hepático, lo cual presenta una mortalidad superior al 50%. Considerando que la leptospirosis se transmite desde la relación humano-animal-ambiente, resulta apropiado abordar su estudio desde un enfoque “One-Health” debido a que esta enfermedad provoca daños sanitarios y económicos (22,30).

b. NACIONALES

En 1966 se realizó el primer registro de leptospirosis en Colombia, siendo el primer brote presentado de la enfermedad en la ciudad de Barranquilla para 1995 durante un periodo de inundación. En general la enfermedad se presenta con síntomas tales como fiebre, mialgias, cefalea e ictericia y ha sido constantemente confundida con dengue (29,30).

Históricamente, la enfermedad a nivel nacional ha tenido mayor incidencia en la costa Caribe y la Costa pacífica, de hecho, un estudio realizado en Barranquilla entre el 2007 y el 2009 mostró una prevalencia del 12,5 de los cuales la mayoría presentó ictericia (87,5%). La costa pacífica, caribe y la región amazónica son regiones de clima mayormente tropical y húmedo, lo cual propicia el crecimiento y diseminación de la enfermedad (30).

En el 2019, la incidencia nacional de leptospirosis fue de 0,18 casos por 100.000 habitantes según el SIVIGILA. En Colombia las mayores investigaciones de leptospirosis se han presentado principalmente en la Costa Atlántica, el Urabá antioqueño y el Eje cafetero. Sin embargo, aún en Colombia no se encuentran registros de carga de la enfermedad, ya que al momento de recolectar los datos se encuentran regiones con 1 o 2 casos anuales en lugares en los que se esperaría un mayor número de casos dadas las condiciones ambientales, sociales y demográficas (31).

Sin embargo, debido a la dinámica administrativa del sistema de vigilancia epidemiológica y control de eventos de interés en salud, se hace necesario construir un panorama real y una línea de base para este evento. De hecho, existe un panorama limitante y es que los datos reales son desconocidos y los factores de riesgo son variables y están relacionados más allá de la ocupación. Además, se considera que es uno de los eventos con mayor subregistro en el país debido a factores tales como desconocimiento del evento, falta de adherencia a las guías y protocolos y barreras en el acceso a la salud de la población, lo cual hace más difícil diagnóstico debido a complejidad (30,31). Se hace necesario entonces realizar una indagación acerca de la epidemiología en los casos de leptospirosis, investigación que resulta relevante para poder identificar la previa exposición y el posible riesgo que puedan tener las otras personas (30).

Actualmente, Antioquia se posiciona como el departamento con mayor porcentaje de casos en todo el país, en el cual el sexo del individuo más afectado resulta ser hombres jóvenes. Podemos inferir que el departamento es uno de los lugares en el cual posiblemente posean mejoras en la notificación, lo cual puede permitir establecer mejoras en la salud y prevención, aunque aún no se ha llegado a aplicar medidas realmente eficaces (31).

Según un estudio realizado por Lerma et al. 2017 (32), los serogrupos más predominantes en el Meta fueron *Canicola* y *Ballum* cuyos hospedadores son el perro y la rata respectivamente, los cuales actúan principalmente como contaminantes de agua estancadas y de consumo. Esto es concordante con diversos estudios que reflejan la presencia de *Leptospira* de las especies patógenas principalmente en ríos, lo cual podría estar relacionado en un aumento de casos en humanos (32,33).

Los estudios refieren múltiples situaciones en las que incluso después de aplicar medidas de prevención y control, no se perciben alteraciones en las prevalencias debido a que este es un factor con una gran variabilidad. La rata, el cual es un hospedador definitivo que se encuentra en contacto con humanos y otros animales, son difíciles de eliminar sin las medidas sanitarias adecuadas, ya que poseen una tasa de reproducción alta y siempre están en contacto con aguas y alimentos. Estas aguas y alimentos son ofrecidos al animal doméstico que comparte una estrecha relación con el ser humano aumentando así el riesgo de contraer leptospirosis. Es necesario establecer otras alternativas para mitigar el riesgo que representa este animal en la transmisión de la leptospirosis, sobre todo cuando se ha evidenciado que el ratón casero *Mus musculus* estaría participando en la transmisión de la bacteria (30,33,34)

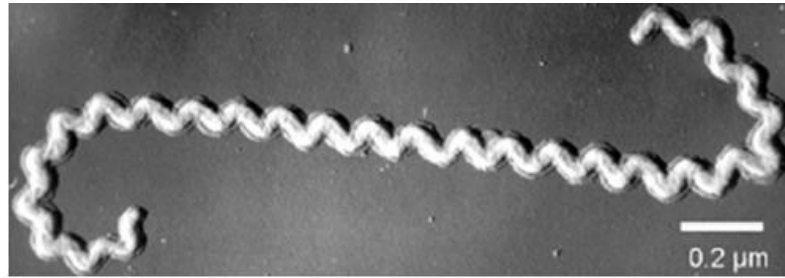
3. CAPITULO 1. GENERALIDADES DE LA LEPTOSPIROSIS

3.3. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, MOLECULARES Y CELULARES

La leptospirosis es una enfermedad causada por espiroquetas patógenas de la familia Leptospiraceae, del género *Leptospira*, la cual afecta a animales domésticos y salvajes, que, a su vez, sirven como fuente de infección a seres humanos (35) Es conocida en el mundo como causa frecuente de enfermedad febril indiferenciada, confundándose fácilmente con otras enfermedades febriles con incidencia en áreas de países de clima tropical. (35)

La *Leptospira* comprende bacterias móviles, flexibles y muy finas en forma de signo de interrogación, pueden medir 0,1 μm de diámetro y 5 – 24 μm de longitud (Ver figura 1) (36). La *Leptospiras* patógenas se clasificaron dentro de la especie *Leptospira interrogans*, sin embargo, no es la única clasificación existente (30) . El género *Leptospira*, anteriormente comprendía las especies *L. interrogans* y *L. biflexa*, los cuales se clasificaban como cepas patógenas (aisladas en mamíferos) y saprófitas (aisladas en agua y suelos húmedos) y se diferenciaban de forma fenotípica. No obstante, actualmente la clasificación de la *Leptospira* está basado en la homología del ADN de la cual se comprenden 21 especies (basado en el análisis filogenético del gen 16S rRNA y la evaluación de su patogenicidad). Estas especies se dividen en dos grupos: un grupo infeccioso, que a su vez se divide en Grupo I (el cual comprende 9 especies patógenas) y el Grupo II (que comprende 5 especies intermedias), y un grupo no infeccioso el cual agrupa 7 especies que incluyen serovares no patógenos o saprófitas. Todas estas especies se relacionan en la Tabla 1. (37,38).

Figure 1. Morfología de la leptospira spp bajo microscopio electrónico de barrido.



Fuente: Pachecho sanches G., 2015.

Asimismo, se han identificado más de 320 serovares correspondientes a la especie patógena, basándose en su homología y estructura antigénica. Los serovares patógenos tienen a afectar los órganos de los individuos afectados, principalmente riñones e hígado. La bacteria pueden subsistir en suelos húmedos, lagos, ríos y agua estancada (39).

Table 1. Clasificación del género *Leptospira*.

GRUPO	ESPECIE
GRUPO I.	<i>L. interrogans</i> , <i>L. Kirschneri</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. noguchii</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. alexanderi</i> , <i>L. kmetyi</i> y <i>L. alstoni</i>
GRUPO II	<i>L. inadai</i> , <i>L. broomii</i> , <i>L. fainei</i> , <i>L. wolffi</i> y <i>L. licerasiae</i>
GRUPO III	<i>L. Biflexa</i> , <i>L. wolbachii</i> , <i>L. meyeri</i> , <i>L. vanthieli</i> , <i>L. terpstrae</i> , <i>L. yanagawae</i> y <i>L. idonii</i> .
GRUPO I. ESPECIES PATÓGENAS	
GRUPO II. ESPECIES INTERMEDIAS	
GRUPO III. ESPECIES SAPRÓFITAS	

Fuente: Torres-Castro M et al. 2015.

La *Leptospira* se considera como una bacteria Gram negativa, teniendo una pared celular y una estructura de lipopolisacáridos similares a otras bacterias Gram Negativas, pero tiene menor actividad endotóxica. Entre la membrana externa y la membrana interna se encuentra el periplasma, entre las cuales se encuentra una pared de peptidoglicano (38,40). Posee uno o ambos extremos curvados y de gran movilidad gracias a dos flagelos ubicados en su región periplásmica, los cuales poseen inserciones polares localizados en su espacio periplásmico, lo cual le permite la motilidad (39). Son consideradas bacterias aerobias consideradas hidrófilas, esto debido a que en la gran mayoría de los estudios de identificación se les relaciona con ambientes de alta humedad tales como aguas estancadas, suelos húmedos, lagos, lodo y además zonas donde predomina el de pH neutro (15,39–41). En contraste, la *Leptospira* es sensible a acidez, congelamiento y desecación. En pH ácido tiende a desactivarse, es por esto por lo que su supervivencia en orina ácida es baja. Es además sensible a antibióticos, como la penicilina (40).

Poseen enzimas oxidada, catalasa y peroxidasa, crecen en medios simples enriquecidos con vitaminas B1, B12, sales de amonio y ácidos grasos de cadena larga los cuales se utilizan como única fuente de carbono y son metabolizados por β - oxidación, por esta razón, poseen un lento crecimiento (42,43). En condiciones de laboratorio, la leptospirosis sobrevive a temperatura ambiente durante varios meses a un pH de 7,2 a 8,0. En condiciones ambientales normales, pueden sobrevivir en suelos húmedos durante varios meses y varias semanas en estiércol de ganado (44).

Los individuos patógenos son capaces de colonizar los órganos de los individuos afectados, alojándose principalmente en los túbulos renales, hígado y pulmones. La infección se da por medio directo, en contacto con la orina o indirecto, si se entra en contacto con suelos o agua contaminada.(40,42).

3.3.1. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y CELULARES

El genoma de esta bacteria está distribuido en dos pares de cromosomas circulares: el cromosoma I, siendo este el más grande, y el cromosoma II, siendo este más pequeño respectivamente. Las saprofitas poseen un tercer cromosoma, del cual se relaciona su supervivencia (38). El tamaño del genoma difiere entre especies, un ejemplo de esto es evidenciado al comparar el tamaño de los genomas de la especie patógena *L. interrogans* comparada con la especie patógena *L. borgpetersenii* y la saprófita *L. biflex*, en la cual la *L. interrogans* evidencia información genética adicional requerida para su supervivencia en huéspedes mamíferos como en condiciones de vida libre. En cambio, si comparamos a la especie *L. borgpetersenii*, se evidencia una reducción en el tamaño de su genoma, evidenciando su evolución dentro de su ciclo de transmisión de huésped a huésped (38,45). Si bien la clasificación molecular de la *Leptospira* se basa en el análisis de la secuencia 16s del rRNA, aún sigue siendo compleja la correlación serológica y molecular, ya que un mismo serogrupo puede ser encontrado en más de una misma especie, por lo tanto los sistemas de clasificación deben relacionar tanto sus semejanzas genéticas en conjunto con su clasificación antigénica (46,47).

Aproximadamente se sabe de la existencia de 1,431 genes presentes exclusivos en especies patógenas (*L. interrogans* y/o *L. borgpetersenii*) los cuales podrían estar implicados en la codificación de proteínas asociadas a la virulencia (48). Una de las proteínas de virulencia altamente conservada dentro de las especies patógenas, es la lipoproteína de superficie *Loa22*, la cual es expresada en la fase aguda de la enfermedad (38,48). Se han detectado aproximadamente 5 genes codificadores de esfingomielinasas, entre ellos, los genes de interés *shpA* y *shpH* los cuales codifican las esfingomielinasa C y

la *SphH*, involucradas respectivamente en la lisis celular de eritrocitos al afectar la fosfatidiletanolamina y esfingomielina de la membrana del hematíe (38,49,50)

La Leptospirosis, posee una membrana citoplasmática y una pared celular común en bacterias Gram Negativas (47). Se han logrado determinar tres proteínas de la membrana externa: transmembranales, lipoproteínas y proteínas periféricas de la membrana. Estas proteínas actúan como adhesinas, puntos de fijación de los anticuerpos, porinas, receptores para proteínas solubles como sideróforos y proteínas del complemento, lo que le permite la interacción de los patógenos con el hospedador (47,48).

Se han identificado los genes *lig* (*lig A*, *lig B* y *lig C*) los cuales están involucrados en la codificación de las adhesinas, que son proteínas de superficie que poseen dominios parecidos a las inmunoglobulinas, las cuales tienen afinidad con la elastina, tropoelastina, laminina y fibronectina (39). El gen *LipL32* que codifica para lipoproteínas de membrana *lipL32* la cual se ubica en la subsuperficie bacteriana. Esta lipoproteína es altamente conservada en la *Leptospiras* patógenas y es capaz de unirse al colágeno I, IV, V, laminina y a la fibrolectina dependiente de calcio (38,43). Otras lipoproteínas conocidas son la *LipL21* y la *LipL41* de la cual se detallará más adelante.

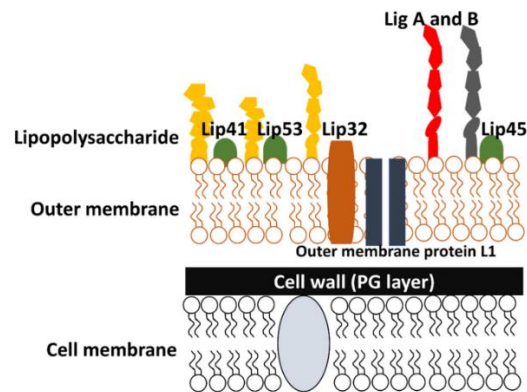
La prueba de absorción por aglutinación cruzada es el método utilizado para clasificar las diferentes serovariedades que existen entre especies. La serovariedad es de importancia epidemiológica debido a la asociación que se da entre una especie animal específica, la cual haya desarrollado una relación huésped-hospedador o una relación levemente patógena (38).

3.3.2. PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA.

Las Leptospiras poseen una membrana externa muy parecida a la de las bacterias Gram-Negativas, compuesta principalmente por lipopolisacáridos (LPS), aunque el potencial endotóxico de las Leptospiras es significativamente menor que el promedio de los LPS de una bacteria gramnegativa (40). Esto nos permite inferir que existen otro tipo de proteínas de membrana externa que están directamente relacionados con su virulencia y patogenicidad (43).

Las proteínas de membrana externa juegan un importante papel en la patogénesis de la leptospirosis, ya que estas actúan como blancos antigénicos y de adhesión para los anticuerpos, receptores celulares o porinas (Ver figura 2) (39). Usualmente en las bacterias Gran negativas, la pared celular funciona como una barrera de difusión, además que están involucradas en procesos de absorción de nutrientes y otras funciones para su supervivencia (43). En las Leptospiras, las proteínas de membrana tienen una gran importancia en la investigación debido a su localización estratégica, y son las responsables de la interacción con el hospedador. Adicional a esto, se piensa que estas proteínas tienen participación en la evasión de la respuesta inmune y, por ende, de la persistencia de las espiroquetas en el hospedador (38,43). La Lipoproteína L32 (o LipL32), los lipopolisacáridos, las proteínas de Leptospira similares a la inmunoglobulina (Lig), proteínas de Leptospira similares a la endostatina (Len) y la lipoproteína de Leptospira similar a OmpA (Loa22) están bien estudiadas debido a su naturaleza altamente virulenta (44). Se han aislado proteínas de membrana en la *Leptospira interrogans*, serovar *Copenhageni* de las cuales se encuentran la LipL32, LipL21, LipL45, LipL31, OmpL1, Flagelina/FlaB1, LipL36, LipL41, LipL71 y Lig A, dentro de estas proteínas solo dos son candidatas para la producción de inmunógenos: LipL31 y OmpL1 (43).

Figure 2. Estructura de la capa externa de las especies de *Leptospira*, en donde se muestran las diferentes proteínas de la membrana externa.



Fuente: Samrot et al., 2021

3.3.2.1. *OmpL1*

Es una proteína transmembranal con 320 aminoácidos, con al menos 10 segmentos transmembranales β anfipáticos que actúa funcionalmente como una porina en la bicapa lipídica, permitiendo la difusión de solutos hidrofílicos desde la membrana hacia el periplasma(38,43). El segmento hidrófobo de los segmentos transmembranales β están orientados hacia la membrana y otros segmentos hidrofílicos se alternan hacia el interior de la proteína (44)

La expresión de esta proteína está dada por el gen *ompL1* el cual se divide en tres grupos: *OmpL1/1*, *OmpL1/2*, *OmpL1/3*, basados en su relación filogenética molecular de su secuencia de aminoácidos y nucleótidos, y que a pesar de que su expresión está constituida por tres genes “diferentes”, esto no afecta la inmunogenicidad de la proteína (38,43–45). La *OmpL1* actúa como proteína de unión en la matriz extracelular que se une a la fibronectina y la laminina, además de interactuar con el plasminógeno (PLG), que actúa como su receptor. Los LPS poseen sitios de unión de peptidasa II, mientras que la *OmpL1* posee sitio de unión a la peptidasa I por lo que se considera que no es un LPS (38).

Fernandes et al. 2012 (48) realizó un estudio in vivo, en el cual describió la capacidad que tienen estas proteínas de membrana para promover la liberación de linfocitos y, además, estimular la liberación de la cascada de citoquinas de las células T-Helper 1 y T-Helper 2. La proteína OmpL1 es común en todas las cepas patógenas, por lo que es una de las mayores apuestas como antígeno específico para el desarrollo de vacunas y el diagnóstico de la leptospirosis. Un alto porcentaje de casos confirmados de leptospirosis se deben a la alta especificidad de la respuesta de anticuerpos IgG hacia la proteína OmpL1, lo cual propicia una alta especificidad en el diagnóstico y diferenciación de otras enfermedades febriles (38,48).

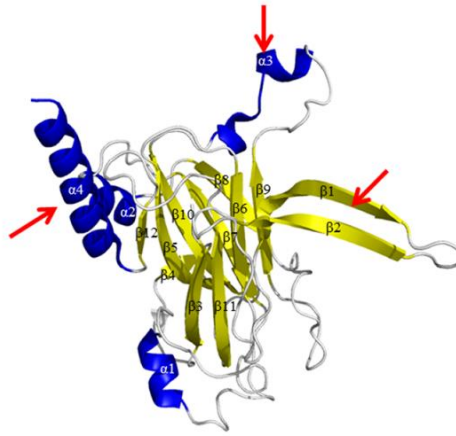
3.3.2.2. *LipL32.*

Las lipoproteínas, son proteínas que han sido modificadas pos-traduccionalmente por los ácidos grasos en su residuo de cisteína, la cual termina convirtiéndose en un residuo amino-terminal después de que se haya removido el péptido señal por la señal de la lipoproteína peptidasa (47). Los ácidos grasos al ser extremadamente hidrófobos logran incrustarse en la bicapa lipídica de la membrana logrando proporcionar un soporte para que las lipoproteínas se asocien de forma estrecha con la membrana (47).

Si hablamos de LipL32, podemos decir que es una de las proteínas más abundantes en la membrana externa de la *Leptospira*. Aunque también se encuentra en la membrana citoplasmática de la bacteria, donde se ancla a la membrana externa a través de una modificación covalente de los residuos de cisteína amino-terminal mediante los ácidos grasos en el átomo de nitrógeno y un diacilglicerol en la cadena de sulfuro lateral (Figura 3) (38,48). Diversos estudios basados en afinidad han encontrado que el dominio intermedio y el dominio C-terminal de LipL32 son de vital importancia en la interacción con una multitud de componentes en la matriz extracelular incluyendo la laminina, colágeno y fibronectina

(49). Es considerada como un antígeno inmunodominante, por lo que también es un blanco para el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico y el desarrollo de vacunas (38,42). Se demostró que la expresión de LipL32 es constante en las diferentes cepas de *Leptospira interrogans*, exceptuando los serovares Bakeri y Fort Bragg (48).

Figure 3. Estructura tridimensional de LipL32. En azul: hélices α , en amarillo las hojas β , en gris "random-coil". Las flechas rojas indican los sitios activos para la interacción con TLR2.



Fuente: Hsu SH et al., 2017.

Al ser una de las lipoproteínas más abundantes, se creyó erróneamente que era una proteína de superficie, por lo que el primer experimento para afirmar la localización en la superficie de la membrana se realizó a través de biotilación, técnica que implica la adición del reactivo de biotilación sulfo-NHS-LC-Biotina (47). Recientemente, este dogma fue anulado gracias a que se realizaron diferentes estudios con microscopía de inmunofluorescencia, incluidos estudios antisuero para antígenos de control positivo y negativo. Además, las comparaciones de microorganismos intactos y fijados con metanol permitieron obtener imágenes de microscopía de fluorescencia utilizando tiempos de exposición idénticos para que así pudiesen ser comparables. De hecho fueron complementados con estudios de proteólisis de superficie que mostró que el tratamiento

con proteínasa K podría digerir el LipL32 (47,49). Anteriormente, se demostró que el tratamiento de microorganismos con proteínasa K resultaba ser un método confiable para identificar proteínas de superficie, por lo que la conclusión por la cual llegaron Shang et al., en 1996 fue que LipL32 parece estar ubicado en el espacio periplásmico de la membrana externa, ubicación que comparte con la lipoproteína LipL36 (47,50).

Si hablamos en términos de virulencia, se ha confirmado que las modificaciones postraduccionales de LipL32 está relacionado con la inmunidad innata del huésped, ya que induce directamente a los mediadores inflamatorios del huésped. LipL32 actúa también como hemolisina, que a su vez induce la activación de la cascada de citoquinas proinflamatorias a través de varias vías de señalización de los TLR (51). Existen dos tipos de TLRs (TLR2 y TLR4) involucrados en la leptospirosis donde el TLR2 tiene una importante significancia en la patogénesis, puesto que interactúa directamente con LipL32 (Ver figura 3) (47,51). Lip32 posee un sitio de unión al calcio, el cual es responsable de mantener la conformación de la lipoproteína para las respuestas adecuadas mediadas por el TLR2 en las células renales del huésped (51,52).

Pero entonces, ¿Cuál es realmente la función de LipL32 en la membrana externa de las Leptospiras? Una posible función sería que esta lipoproteína funciona como “*calcium sink*” (47). El calcio es uno de los iones más importantes para la integridad de la membrana, por lo que la quelación de cationes divalentes con EDTA es esencial para la liberación de la membrana extracelular de las Leptospiras (47,48). Existe evidencia de que LipL32 se expresa durante la infección con leptospirosis, ya que durante los estudios de inmunohistoquímica para LipL32 en riñones de los animales infectados donde esta lipoproteína es uno de los antígenos más seroreactivos dominantes durante la infección aguda y convaleciente (53).

3.3.2.3. *LipL36*

Es una lipoproteína de 36 kDa (de ahí su nombre). Su componente lipídico está modificado en el residuo de cisteína amino-terminal (38). Es bien conocida la capacidad de adaptación de las *Leptospiras* a los diferentes ambientes. Se considera que la *LipL36* es una proteína de expresión que se regula según las condiciones ambientales a las que esté expuesta (54). Por ejemplo, según estudios inmunohistológicos se demostró la expresión de *LipL36* en cultivos *in vitro* a 30°C; sin embargo, no se detectó infección en los tejidos ni cultivos a una temperatura de 37° lo que nos indicaría una respuesta adaptativa del organismo a la infección disminuyendo la expresión de esta proteína (55). Los estudios realizados para entender la funcionabilidad de la *LipL36* sugieren que esta lipoproteína es una herramienta de gran utilidad para el estudio de la adaptabilidad de las especies patógenas (54).

3.3.2.4. *LipL41*

La *LipL41* es la tercera lipoproteína de membrana externa más abundante de las *Leptospiras* y actúa de forma sinérgica con *OmpL1* (56). Es una proteína de 41 kDa hidrofóbica, y junto con otros lipopolisacáridos, *LipL41* y *OmpL1* se encuentran antigénicamente conservados entre las especies de *Leptospira* lo que lo hacen excelentes candidatos para el desarrollo de vacunas (38). El gen *LipL41* se encuentra ubicado “aguas arriba” de un gen más pequeño con el que se co-transcribe. Si bien esta proteína de membrana externa leptospiral no es esencial durante el desarrollo de la leptospirosis aguda, el gen con el que se cotranscribe es una proteína chaperona denominada *Lep*, la cual es requerida para una expresión de *LipL41* más estable (57). Como *Lep* parece ser necesaria para la expresión de *LipL41*, puesto que al parecer actúa como acompañante, la investigación de King et al. 2013 (58), se interesó en examinar si *Lep* se unía a *LipL41*. Esta

investigación evidenció que las moléculas de *Lep* se unen a las moléculas de LipL41 en una proporción molar de 2:1.

Un estudio realizado en 1999 por Barnett et al. 1999 (47), evaluó el tejido renal de hámsteres infectados con *Leptospira kirschneri* el cual evidenció la presencia de esta proteína en el lumen del túbulo renal; sin embargo, en el intersticio únicamente se identificó lipopolisacáridos y OmpL1. Esto quiere decir que posiblemente la migración de los antígenos desde la membrana externa es selectiva y que es posible que LipL41 sea una proteína sensible a degradación enzimática por enzimas proteolíticas halladas en el citoplasma de las células del intersticio renal.

3.3.2.5. *Loa22* y otras proteínas similares a *OmpA*.

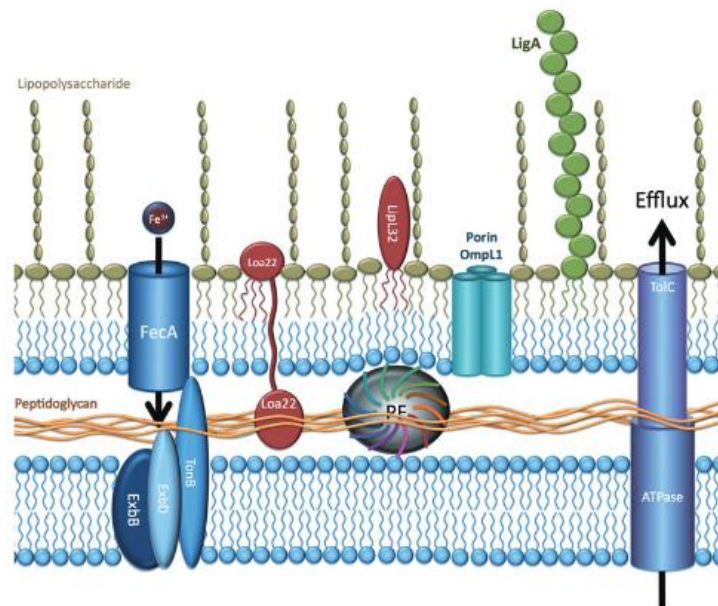
La *Loa22* es una lipoproteína de 22 kDa con un dominio *OmpA* C-terminal (este dominio consiste en 195 aminoácidos aproximadamente) y un dominio N-terminal (47). El gen *Loa22* que codifica para la misma lipoproteína es el único gen encontrado que cumple los postulados moleculares de Koch para ser un gen del factor de virulencia. Los estudios realizados en relación con la interrupción de este gen en *L. interrogans* por medio de la inserción de Himar1, ha demostrado la pérdida completa de la virulencia en un modelo de la enfermedad en el conejillo de indias (59). Esta proteína se expresa en la superficie de la célula y su expresión está regulada positivamente en los modelos agudos de infección. *In vitro*, la unión de *Loa22* a los componentes de la matriz extracelular es débil (60).

Loa22 está expuesto a la superficie y se une al peptidoglucano a través de un dominio *OmpA* carboxiterminal (60). Estos dominios de unión al peptidoglucano unen la membrana a la pared celular situadas debajo de la membrana externa (ver Figura 4.). En el caso de *Lao22*, el dominio *OmpA* comienza desde el aminoácido 111 y tiene un tamaño el cual ocupa más de la mitad de la proteína (61). Aunque se ha evidenciado en el genoma de

Leptospiras no patógenas un ortólogo de Loa22, la expresión diferencial de este gen en las Leptospiras patógenas y no patógenas puede explicar por qué esta proteína es un determinante crucial en la virulencia de *L. interrogans* (61).

Rsitow et al. 2007 (60), demostró en su estudio que Loa22 era una lipoproteína con moléculas de lipidación la cual era un potente mediador de las respuestas inmunes en el hospedador. Además, se ha demostrado que esta proteína in vitro interactúa con la matriz extracelular, incluida la fibronectina plasmática, el colágeno tipo I y tipo V, lo cual puede sugerir su función como adhesina (59,62,63).

Figure 4. Arquitectura de la membrana leptospiral. Se muestran los diferentes lipopolisacáridos, lipoproteínas de membrana externa y de transmembrana. Se muestra también el segmento de transmembrana de Loa22 el cual conecta sus dominios de unión a peptidoglucano.



Fuente: Haake et al. 2015.

3.3.2.6. Proteínas similares a inmunoglobulinas (Lig)

Dentro de este grupo se abarcan las proteínas *LigA*, *LigB* y *LigC*, las cuales constan de una lipoproteína péptido señal seguida de una serie de 12-13 dominios “*Ig-like*” y en el caso de

LigB y *LigC* un dominio carboxiterminal, las cuales tienen similitud a las proteínas de adhesión como la intimina (38). Esta familia de proteínas fue descubierta en *L. kirschneri* y *L. interrogans* en suero de pacientes con leptospirosis humana, en donde a su vez se identificaron las proteínas *GroEL*, *DnaK* y *LipL41*, y tres nuevos genes los cuales codificaban para una serie de proteínas, las cuales poseían dominios similares a las inmunoglobulinas bacterianas(47).

Estas proteínas fueron designadas como “*Leptospiral Ig-like proteins*” o proteínas similares a inmunoglobulinas *LigA*, *LigB* y *LigC* (47). Se ha encontrado que sólo *LigB* se expresa en todas las especies patógenas de *Leptospira*, esto debido a que la región “aguas arriba” de los genes *ligA* y *ligB*, así como también los seis primeros dominios similares a Ig, son prácticamente idénticos. Esto indicaría que el gen *ligA* resultó de un evento de duplicidad parcial genética, lo cual resulta interesante debido a que podría indicar que este evento ocurrió relativamente tarde en la evolución de las *Leptospiras*. Por esto, en contraste con *LigB* hallado en las especies patógenas, *LigA* se ha encontrado sólo en tinciones de *L. kirschneri* y *L. interrogans*. *LigC* es una proteína muy distribuida dentro de las especies de *Leptospira*; sin embargo, es ausente en algunas cepas y se considera un pseudogen, el cual se ha encontrado en especies como *L. weilii*, *L. interrogans* y *L. kirschneri*. (43,64).

LigB es capaz de unirse a varios componentes de la matriz extracelular tales como el colágeno, la fibronectina, laminina, fibrinógeno y elastina (43). Esta proteína consiste en dos regiones variables (*ligBCen* y *LigBCtv*) las cuales permiten la unión de forma efectiva a las células del huésped (43).

La temperatura y la osmolaridad son, de hecho, las principales señales ambientales que controlan la expresión de estas proteínas. Un estudio realizado por Matsunaga et al. 2005 (65), evidenció que la adición de *Leptospiras* al medio de cultivo EMEM indujo la expresión

de *LigA* y *LigB*, además de provocar un aumento sustancial en la liberación de *LigA*, donde el cloruro de sodio es el principal responsable de estos efectos. La osmolaridad tiene un efecto de aumento en la transcripción de la esfingomielinasa leptospiral, *Sph2*, la *LipL53* y un número importante de proteínas leptospirales y proteínas de membrana externa. Esto quiere decir, que las Leptospiras son capaces de regular un conjunto definido de proteínas de membrana externa al detectar un aumento de la osmolaridad (65,66).

La regulación positiva de *LigA* y *LigB* mediados por los factores tales como la osmolaridad y la temperatura, sugieren una expresión temprana durante la infección del huésped. De hecho, los pacientes con leptospirosis tienden a tener una fuerte respuesta de anticuerpos a los dominios similares de *Ig* de las proteínas *Lig*. Estas repeticiones en las proteínas *Lig* recombinantes podrían ser antígenos serodiagnósticos útiles ya que estos eventos sugieren que estas proteínas se expresan durante la infección (43). Las proteínas *Lig* son un blanco importante para el diagnóstico temprano de la enfermedad, además de ser un candidato a vacunas, ya que los genes *ligA*, *ligB* y *ligC* codifican determinantes de virulencia en cepas patógenas (67).

3.3.2.7. Proteína Len.

La proteína similar a endostatina se conoce también como una proteína adhesina de superficie de membrana *Leptospira* (*Lsa24*) y proteína leptospiral de unión al factor H (*LfhA*). Ambas resultan ser la misma proteína, y por su similitud a las endostatinas, su nombre se cambia por una sola entidad: *LenA* (43). Esta proteína es codificada por el gen *LIC12906*, además de que posee una fuerte unión a la laminina de forma específica. Experimentos realizados con esta proteína mostraron que podría bloquear parcialmente la unión de *Leptospiras* vivas a la laminina inmovilizada, lo que mostraría una participación en

los procesos de unión, aunque también se evidenció que está implicada en la expresión de otras proteínas también involucradas en los procesos de interacción (68).

La proteína leptospiral similar a endostatina A (*LenA*) posee diferentes homólogos: *LenB*, *LenC*, *LenD*, *LenE* y *LenF*. Se ha demostrado que *LenB* se unía al factor H de humanos, y todas las proteínas Len poseen capacidad de unión a laminina, además de unión a la fibronectina (69).

El factor H es un regulador importante de la fase fluida y juega un papel importante en la activación de la vía alternativa complementaria en el sistema inmune del huésped. Como la membrana externa se expresan muchas de estas proteínas Len, las *Leptospiras* patógenas son capaces de unirse al factor H y volverse más resistentes a la destrucción. El gen *lenA* es muy conservado dentro de las especies de *Leptospiras*, y se cree que codifica lipoproteínas asociadas a la membrana leptospiral (43). Se ha reportado que los residuos de lisina encontrados en la proteína Len, tienen la capacidad de unirse al plasminógeno en una forma dependiente de la dosis, lo que podría generar la plasmina enzimáticamente activa en la superficie de las *Leptospiras*. Esto puede ser tóxico para los tejidos del huésped, ya que la plasmina puede degradar los componentes de la matriz extracelular (70,71).

3.3.3. FLAGELO

Las *Leptospiras* poseen dos flagelos periplásmicos, también conocidos como filamentos axiales o endoflagelos, los cuales se encuentran anclados en los extremos opuestos del organismo y se extiende de forma horizontal en el espacio periplásmico. Su función principal es permitir a la *Leptospira* la capacidad de moverse a través de movimientos de traslación y no traslación (72). En general, se piensa que los flagelos periplásmicos de las espiroquetas giran o transforman su cuerpo celular por contacto íntimo de la membrana

celular. Otra función importante que poseen los flagelos es de otorgar la morfología ondulada típica de las espiroqueta, además que también sirve como citoesqueleto (73).

Cada flagelo se extiende a una distancia muy corta de sus respectivos polos, haciendo que se visualicen como extremos distintos en forma de gancho. Un estudio realizado por Takabe et al. 2017 (74), demostró que la manera de moverse de las *Leptospiras* difiere de acuerdo a la viscosidad del medio donde se encuentren, por ejemplo, si la bacteria se encuentra en un medio no viscoso, el organismo utilizará sus estructuras en forma de gancho para apoyar la motilidad, si es el caso contrario, utilizará un movimiento similar a un tornillo.

Un filamento típico posee un diámetro aproximado de 100-120 Å. Este flagelo posee una arquitectura similar a los exoflagelos de *Escherichia*, los cuales están compuestos por tres estructuras principales: un cuerpo basal (el cual funciona como un motor molecular rotatorio, permitiendo que el flagelo gire) un gancho flexible y el filamento. Los filamentos se encuentran unidos al complejo basal por medio del gancho flexible. La unión de los filamentos en gancho está mediada por proteínas como la *FlgK* y la *FlgL* las cuales tienen la función de fijar los filamentos a sus respectivos polos (75,76). Cada filamento flagelar consta de un núcleo cilíndrico formado por las subunidades principales: FlaB1, FlaB2, FlaB3 y FlaB4, estos se encuentran encerrados por una cubierta superior formada por las subunidades FcpA, FlaA1 y FlaA2 (45,77). FcpA y FlaA2 interactúan para inducir la fuerza de enrollamiento de los filamentos, de esta forma, los movimientos del organismo se ven potenciados durante su desplazamiento (45).

El complejo basal de los flagelos de las *Leptospiras* es muy parecido al de las demás bacterias Gram Negativas, Raddi et al. 2012 (77), documentó que el complejo basal de las *Leptospiras* está formado por varias subunidades adicionales, un anillo C flagelar, un anillo L, anillo P y el anillo MS (membrana/submembrana), en donde el complejo basal consta de

un collar de proteínas que se describe como una estructura grande y compleja la cual se ancla al anillo MS y a la membrana interna. El collar puede ser vital en la orientación de los flagelos periplásmicos de las Leptospiras (76,78).

Los filamentos flagelares se encuentran compuestos por una sola especie de proteína: la flagelina, la cual comprende las proteínas FliC, FljB y FlpA, en el cual existe un conjunto de al menos 7 proteínas: FlaB1-4, FlaA1-2 y FpcA. Las deleciones de FlaB1, FlaA1/FlaA2 y FpcA tienen un papel importante en la morfología celular, motilidad, estructura flagelar y el ensamblaje de otras proteínas flagelares (76). Se ha demostrado la importancia del flagelo en las Leptospiras patógenas en modelos que han sufrido alguna mutación convirtiéndolas en Leptospiras “no móviles”, las cuales mostraron una virulencia atenuada, persistiendo en los primeros días posteriores a la infección, pero con una carga menor si la comparamos con las cepas virulentas de tipo “salvaje” antes de eliminarse de la sangre y los órganos en los modelos animales (79,80). El filamento flagelar de las Leptospiras rotan o transforman el cuerpo celular a través del contacto íntimo con las membranas celulares; además, los filamentos flagelares juegan un papel muy importante en establecer la morfología ondulada de la espiroqueta. De hecho, un estudio identificó la proteína FcpB en el filamento flagelar, en el cual se demuestra que esta proteína es crucial para la capacidad de las células de Leptospira de generar velocidad durante la motilidad (76).

3.4. ENTRADA, ADHERENCIA, INVASION, DISEMINACIÓN Y PATOGENIA

La Leptospira vive en diferentes especies que sirven de reservorio y ayudan a propagar la infección, estos animales manifiestan pocos o nulos signos clínicos. La bacteria ingresa a su hospedero a través de las membranas mucosas sanas (conjuntival, nasal, oral) o a través de la piel erosionada por daños (cortes, raspaduras, etc), (81,82) o a través del contacto directo con fluidos contaminados (orina, sangre, abortos etc) (Ver Figura 5) (82). La

diseminación hematógica se ha demostrado en animales de experimentación que es rápida, por lo que la *Leptospira* puede detectarse en sangre o tejidos a los diez minutos de inoculación intraperitoneal o intradérmica (de 3 a 10 días en pacientes clínicos), causando como primera lesión la ruptura de la integridad de las membranas de las células endoteliales (hemorragias y fugas capilares) (81,82). El microorganismo resiste los mecanismos de defensa inmune, multiplicándose rápidamente en el torrente sanguíneo diseminándose a los órganos (82).

La respuesta inmune a esta invasión es la opsonización, fagocitosis y eliminación del agente patógeno, es por esta respuesta que el organismo puede eliminar del torrente sanguíneo la *Leptospira*. Sin embargo, la bacteria tiende a alojarse en diferentes órganos, como la cámara intraocular, cerebro, meninges, hígado riñones y corazón causando daño celular debido a la producción de sustancias, como el factor citotóxico que producen daño en el endotelio capilar (82,83).

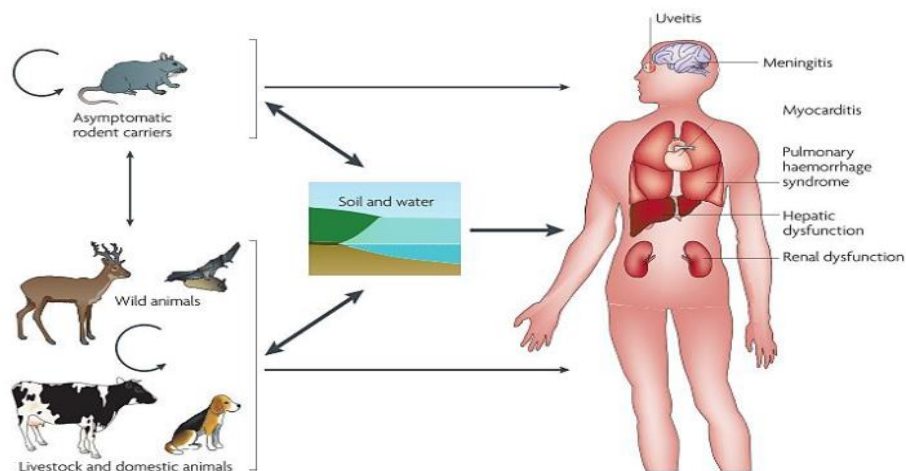
La bacteria de la *Leptospira* vive en diferentes especies que sirven de reservorio y ayudan a propagar la infección en los humanos, usualmente, los reservorios son animales mamíferos que tienen a manifestar pocos o nulos signos clínicos. La infección no solo se da por contacto directo con los fluidos contaminados a través de la piel erosionada, sino que también puede darse por contacto con agua o alimentos contaminados (84).

Las proteínas leptospirales interactúan con los diferentes componentes del hospedador. Estudios realizados en su huésped heterólogo, la *E. coli*, han demostrado la interacción de las proteínas recombinantes con componentes del huésped humano. Un ejemplo de estas proteínas importantes en la especificidad y patogenia de las *Leptospiras* son las llamadas proteínas “pegajosas” como la fibronectina. Si bien la fibronectina no tiene un papel definitivo en la patogenia, se reconoce la importancia en el caso de la LipL32, la cual en

estudios in vitro ha demostrado la adhesión de esta proteína a varios componentes de la matriz extracelular (82).

Las *Leptospiras* patógenas son capaces de producir una infección sistémica una vez que se ha dado la exposición ambiental, posteriormente establecen un estado renal persistente y una expresión urinaria en los animales que usan de reservorios y causan daños tisulares en los diferentes órganos de los huéspedes susceptibles. Los seres humanos son huéspedes accidentales, puesto que la infección con *Leptospiras* patógenas causan manifestaciones agudas, pero no inducen un estado de portador, el cual se requiere para la transmisión de la enfermedad (60).

Figure 5. Ciclo de transmisión de la Leptospira. El ciclo incluye hospederos sin sintomatología, los cuales son la principal fuente de transmisión de la enfermedad, y los hospederos accidentales los cuales se infectan por contacto directo o indirecto con animales.



Fuente: Ko et al. *Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen.* 2019.

La entrada de las *Leptospiras* a los humanos se hace a través de la piel erosionada o a través de las mucosas. Se pensaba que las *Leptospiras* se propagaban a través de uniones

intracelulares; sin embargo, estudios in-vitro han demostrado que las Leptospiras entran fácilmente en las células del huésped, trasladándose a través de las monocapas celulares polarizadas sin necesidad de alterar la resistencia trans-epitelial. (60).

Aunque las Leptospiras entran fácilmente en las células del huésped, no son considerados organismos intracelulares facultativos, de hecho, raramente se observan dentro de las células del huésped, por lo que se cree que residen de forma transitoria en el interior de estas células al momento de atravesar las monocapa principalmente de macrófagos y células fagocíticas (60,65).

La adhesión de las Leptospiras a las células se hace a través de los conocidos factores de virulencia, los cuales son capaces de adherirse, ingresar y replicarse fácilmente dentro de las células del huésped (85).

El fenómeno patológico de la leptospirosis más recurrente es el daño espontáneo del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos, sin embargo, el mecanismo mediante el cual la leptospirosis se introduce en el endotelio no es del todo entendido. Un estudio realizado por Barocchi et al. 2002 (86), consiguió mostrar que las Leptospiras pueden translocarse entre las células a través de las monocapa polarizadas, pero no pueden hacerlo a través de las uniones celulares.

El proceso de adhesión de la bacteria a las células del huésped involucra las proteínas leptospirales, las cuales, pueden unirse no sólo a los componentes de la matriz extracelular, sino que también pueden adherirse a los reguladores del complemento y al plasminógeno mediante la interacción con las proteínas LigB y LipL32 (45). Fernandes et al. 2016 (87) informó que por lo menos existe un total de 34 y 17 proteínas leptospirales que son capaces de unirse a la fibronectina y al plasminógeno.

Para entender el mecanismo mediante el cual las Leptospiras se unen a los receptores celulares, se planteó la hipótesis de que las proteínas de adhesión se encontraban en el terminal celular. Un ensayo se realizó mediante la incubación de células j774A.1, este ensayo permitió evidenciar que las Leptospiras son capaces de unirse a las células en ambos extremos, formando una especie de mancuerna. Esta forma de adhesión de las Leptospiras puede proporcionar una forma única de internalización celular, convirtiéndose la adhesión a la célula una característica esencial para la virulencia (88).

Como hemos revisado anteriormente, existen diferentes proteínas de membrana que actúan como adhesinas, las cuales les confieren la capacidad a las Leptospiras de adherirse a las células de su huésped. Esta variedad de proteínas le confiere a las Leptospiras la interacción con varias células, incluyendo las células endoteliales, monocitos, células epiteliales y fibroblastos (43,45). Así, las Leptospiras logran ingresar a las células del huésped, colonizar, replicarse y sobrevivir en una variedad de tejidos (89).

Dentro del proceso de invasión y multiplicación, se producen enzimas hemolíticas como la fosfolipasa y la esfingomielinasa C, las cuales son capaces de causar hemólisis debido a que afectan la fosfatidiletanolamina y la esfingomielina de la membrana de los hematíes. También se ha demostrado la presencia de proteínas tales enzimas proteolíticas tales como la colagenasa, metaloproteasa y termolisinas, las cuales son importantes para la degradación de los componentes de la matriz extracelular y, por lo tanto, importantes en el proceso de invasión. Además, se ha demostrado la producción de hemolisinas de tipo esfingomielinasa en serovares patógenos, además de la producción de quimiotaxis hacia la hemoglobina (84).

La Leptospira viaja a través del torrente sanguíneo y llega al glomérulo y se ahí se disemina al intersticio, de tal forma que produce una nefritis intersticial. Migra, además, hacia los

túbulos renales adhiriéndose y asociándose al borde luminal de las células tubulares proximales, hasta que son eliminadas por la orina (84). Se ha revelado en diversos estudios, que durante la infección con *Leptospira* se presenta una regulación anormal de transportadores de líquidos y electrolitos incluyendo la isoforma 3 de recambio endógeno sodio/hidrógeno, la alfa-Na+k+ATP asa y la isoforma 2 NKCC (90,91).

La proteína relacionada con la diseminación de *Leptospiras* es la lipoproteína Lip46. Al principio, se causa una leptospiremia prolongada que alcanza órganos como el riñón, corazón, músculo esquelético e incluso el sistema nervioso central y el humor acuoso (92). La enfermedad de Weil es la forma severa de la leptospirosis, donde se caracteriza por una fiebre elevada, ictericia, sangrado, disfunción renal y pulmonar y colapso cardiovascular, sin embargo, puede presentar un curso clínico variable (92).

3.5. ENFERMEDAD DE WEIL.

Como se mencionó anteriormente, la forma severa de la leptospirosis es la enfermedad de Weil, que se presenta cuando las *Leptospiras* en el torrente sanguíneo se trasladan a más tejidos distantes del huésped, por lo que la enfermedad empeora lentamente (93,94). La fase inmunitaria dura aproximadamente entre 7 a 10 días después de la primera aparición de los síntomas. Una vez la *Leptospira* no tratada se ha diseminado a demás órganos importantes, puede provocar síntomas hepáticos fatales, tales como la ictericia (94). Dentro de esta fase puede presentarse insuficiencia hepática, insuficiencia renal y shock respiratorio, los cuales son complicaciones notables de la leptospirosis en una fase grave. Al ser una enfermedad que permanece un largo periodo de tiempo sin tratamiento, debido a problemáticas en su detección temprana, los organismos suelen volverse altamente invasivos a medida que secretan enzimas que degradan la membrana celular (95,96).

El sistema inmune, en sus mecanismos de defensa, produce grandes cantidades de citocinas además del reclutamiento de numerosos glóbulos blancos, pero estos esfuerzos son inútiles contra las Leptospiras y conducen a una falla multiorgánica que por supuesto, puede conducir a la muerte (96).

3.6. RESPUESTA INMUNE EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN.

Una vez las proteasas leptospirales actúan contra la matriz extracelular e ingresan al torrente sanguíneo, el sistema de complemento en el sistema circulatorio es uno de los mecanismos principales de respuesta inmunitaria innata, reconociendo y eliminando los microorganismos (93,96). Las Leptospiras se unen a las proteínas del complemento y producción de proteasas como las termolisinas como una forma de evadir el ataque del sistema de complemento. Las cepas patógenas se unen al factor H, la proteína relacionada con el factor H-1 (FHR-1), la proteína tipo factor H-1 (FHL-1) y la proteína de unión al C4b, las cuales todas se involucran en inhibir el sistema de complemento (97).

La proteína de unión C4b es capaz de inhibir la vía alternativa y la vía de las lectinas al actuar como cofactor del factor I para clivar la molécula C4b e inhibir la formación de la convertasa C3 (98). En el proceso del mecanismo regulador del sistema de complemento, es necesaria la proteasa serina, factor I, el cual en presencia del cofactor H-1 es capaz de clivar C2b en fragmentos, lo cual termina en la inhibición de la cascada y la producción de iC3b opsonina, la cual es reconocida por los receptores CR1 y CR3. En este proceso, las Leptospiras patogénicas son capaces de clivar C3b en productos distintos a los producidos por el factor I. Además, las proteasas de las Leptospiras son capaces de clivar iC3b lo cual resulta en la inactivación de la molécula como opsonina (99).

Las Leptospiras interactúan con el factor C1INH manteniendo su capacidad reguladora con C1, impidiendo así la activación del sistema de complemento (99). Las Leptospiras

patógenas son reconocidas por receptores moleculares presentes en las células fagocíticas, los cuales identifican los patrones moleculares asociados a microorganismos tales como lipopolisacáridos, lipoproteínas y ácido desoxirribonucleico hipometilado. Los receptores tipo Toll (o TLR) y los receptores tipo Nod (NLR's) de las células fagocíticas, juegan un papel importante en la respuesta y han sido relacionados con el control temprano de la leptospirosis. El heterodímero TLR2/TLR1 es capaz de identificar lipopolisacáridos y el LipL32, lo cual se traduce en una producción de TNF α (97).

Individuos con polimorfismo Arg753Gln del *tlr2* los hace más susceptibles a desarrollar cuadros clínicos con insuficiencia renal e ictericia. Esto es explicado debido a la deficiencia en la señalización del *tlr2*, lo que afecta la heterodimerización *tlr2/tlr6*, la fosforilación de los residuos de tirosina y el reclutamiento de las proteínas adaptadoras MyD88 (100).

Durante la infección por leptospirosis, se desencadena una fuerte activación de los neutrófilos. Sin embargo, la *Leptospira* estimula la formación de netosis, el cual es un tipo de daño celular ocasionada por trampas extracelulares de neutrófilos. Se ha demostrado que los bajos niveles de trampas extracelulares de neutrófilos, ocasionado por la baja actividad de estos, contribuye al incremento de la leptospiremia (101).

En el caso de los macrófagos, células importantes en la respuesta inmunológica frente a las *Leptospiras*, son capaces de producir una eficiente respuesta de citoquinas para el control fagocítico y controlar la diseminación de la infección. Sin embargo, las *Leptospiras* inducen la apoptosis en macrófagos a través de la vía *Fas/FasL-caspasa-8-3*, lo cual facilita su supervivencia y su proliferación en el hospedero (102).

Las células dendríticas también juegan un papel importante en el mecanismo de defensa, a través de sus receptores DC-SIGN ingresan a su citoplasma de las *Leptospiras* con

contenido de manosa en sus membranas, el cual es el principal componente glúcido estructural de la *Leptospira*. La unión de DC-SIGN y manosa inducen la maduración de células dendríticas y producción de citoquinas TNF- α , IL-12 e IL-10. La manosa presente en las *Leptospiras* puede estar relacionada con la unidad de mannobiosa de los lipopolisacáridos de las *Leptospiras*, lo cual puede ser un importante antígeno específico (103).

La activación de linfocitos T durante la infección con *Leptospiras* inicia la respuesta inflamatoria principalmente con la producción de citoquinas pro-inflamatorias, lo cual, si bien es esencial para la eliminación de la infección, puede resultar también en la activación de la tormenta de citoquinas seguida de un estado de inmuno-parálisis, que puede conllevar a una sepsis y/o a una falla multiorgánica (96). En pacientes con cuadros clínicos severos de leptospirosis, se ha evidenciado una alta cantidad de linfocitos T CD4+ con perfil proinflamatorio y productores de IL-2 e INF γ , y la casi ausencia de T CD4+ CD25^{high} productores de IL-10. La respuesta mediada por los linfocitos T no parecen prevenir el daño tisular generado por la respuesta inflamatoria por *Leptospiras*. Se ha encontrado, además, que el TNF α y otras citoquinas proinflamatorias son producidas en grandes cantidades en cuadros más severos, lo que puede determinar que estas citoquinas estén relacionadas en la severidad de la fase inmunológica de la infección (104).

La respuesta humoral contra la leptospirosis se caracteriza por la producción de anticuerpos IgM e IgG hacia el tercer día. Se ha reportado además la producción de IgA desde el quinto día hasta el noveno mes post-infección; el incremento de IgM ha sido usado como una alternativa en el diagnóstico serológico temprano de leptospirosis (105).

La producción de estos anticuerpos como respuesta inmunológica puede dar a lugar a la formación de inmunocomplejos, los cuales depositados en los tejidos y con participación

del complemento sérico, logran ocasionar daño. Por microscopía electrónica, se ha logrado observar depósitos de complejos inmunes y de complemento en riñón y pulmón (106).

3.7. DIAGNÓSTICO

Al ser una enfermedad que suele confundirse con otras enfermedades febriles, en las primeras etapas, el personal médico no suele saber que un paciente está infectado con leptospirosis. La gran parte del tiempo, el diagnóstico se llega a realizar cuando existen síntomas que representan la enfermedad de Weil: Hemorragia pulmonar, ictericia o insuficiencia renal, donde los síntomas cobran una severidad importante. Aun así, el diagnóstico en esta etapa es confusa y va desde síndromes virales hasta meningitis y sepsis (107).

Existen algunas situaciones con respecto a la enfermedad, que hace aún más complicado su diagnóstico. Por ejemplo, pueden existir personas que expresan antígenos de una serovariedad en particular de la especie *Leptospira*, sin embargo, es posible que no muestren o no presenten ningún síntoma de la infección. Es por esto que el diagnóstico de la leptospirosis no debe hacerse por los síntomas clínicos que se presentan, sino más bien, por medio de resultados de laboratorio (107).

Se han desarrollado herramientas de diagnóstico más precisas, las cuales incluyen pruebas serológicas tales como prueba de aglutinación microscópica (MAT), ensayo en fase sólida, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y ensayo de hemaglutinación indirecta. También se incluyen métodos de diagnóstico directo tales como microscopía de campo oscuro o contraste de fase, tinción histoquímica e inmunotinción. También se pueden usar métodos de cultivo o técnicas moleculares como la PCR (108).

3.7.1. Prueba de aglutinación microscópica.

La técnica MAT consiste en enfrentar el suero del hospedero a cultivos de Leptospiras, y así evaluar el grado de aglutinación mediante la técnica de microscopía de campo oscuro. Se termina considerando una reacción positiva cuando se muestre por lo menos un 50% de aglutinación, dejando el otro 50% de células libres respecto al control sin aglutinar que contiene únicamente la bacteria (109,110).

Esta prueba se obtiene gracias al análisis realizado en diferentes diluciones de suero con un serovar positivo. Un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos MAT es una prueba definitiva de la infección por Leptospiras (110). Una ventaja de esta prueba considerada el estándar de oro para las técnicas de diagnóstico de leptospirosis, es que es una técnica con una alta sensibilidad, además de que puede permitir la detección de anticuerpos específicos de diferentes grupos de Leptospira (110,111). Una desventaja que puede tener esta técnica es que, en caso de muchos números de muestras, realizar el MAT sería sumamente difícil ya que es una prueba que tiende a ser complicada. Además, la utilización de esta prueba para la detección de diversos grupos de Leptospiras, conllevaría a que el laboratorio de diagnóstico debe tener todos los tipos de serovariedades en circulación, lo cual podría resultar sumamente costoso (111).

Otra desventaja presente con MAT es que no permite la diferenciación de anticuerpos generados de vacunación de aquellos generados por la infección; además, de la incapacidad de inferir el serovar infectivo, debido a las reacciones cruzadas a nivel de serovares y serogrupos, principalmente en las primeras semanas de infección (110).

3.7.2. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

La técnica ELISA puede ser utilizada para el diagnóstico de leptospirosis por medio de la utilización de anticuerpos IgM e IgG específicos de Leptospira de suero de pacientes

infectados con diferentes serovares (112). De acuerdo con un estudio realizado por Hartman et al, en 1984 (113) los pacientes infectados con leptospirosis producen anticuerpos específicos IgM e IgG, los cuales, son detectados a través de esta prueba, incluso con títulos bajos de antígenos en suero.

Esta técnica es ampliamente utilizada para el diagnóstico de la leptospirosis debido a su sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos contra *Leptospiras* en sueros con fines diagnósticos y epidemiológicos (114).

3.7.3. Ensayo de hemaglutinación indirecta.

Esta prueba también es útil para la detección de anticuerpos IgM e IgG. Utiliza un antígeno polisacárido conocido como sustancia sensibilizante de eritrocitos (ESS), el cual es extraído de la especie de *L. biflexa* (114). Este ensayo tiene la ventaja de que se puede utilizar como herramienta de diagnóstico inicial para pacientes con sospecha de infección de Leptospirosis. El costo de este tipo de ensayo es relativamente bajo y no requiere de un equipo especializado ni condiciones muy estrictas de incubación. Posee alrededor del 95% de especificidad y un 92% de sensibilidad diagnóstica (114).

Se utilizan eritrocitos de carnero los cuales son sensibilizados con el antígeno, lo que produce un complejo el cual reconoce y marca los anticuerpos específicos presentes en el suero de los pacientes infectados. (114). Si bien Bajani et al (115) documentó que esta prueba es mucho menos sensible que ELISA, esta resulta confiable y mucho más accesible para las pruebas diagnósticas, además que puede usarse en el diagnóstico temprano de la enfermedad. (114,115).

3.7.4. Técnicas de Microscopía.

Esta técnica es utilizada para la observación de Leptospiras, especialmente cuando estas están presentes en una gran cantidad (por lo que también se puede observar por medio de la aglutinación formada a través de MAT). La desventaja de esta técnica es que al ser una observación microscópica de Leptospiras directa en muestras de orina, puede tener una baja especificidad debido a que puede existir presencia de fibrina y proteína en las muestras, lo que puede confundirse con Leptospiras, lo cual puede conducir a un falso diagnóstico (116).

La técnica de microscopía de contraste de fase es utilizada para observar especímenes transparentes, incoloros y/o sin teñir. Aunque es útil para visualizar Leptospiras, la viabilidad se ve superada debido a las limitaciones técnicas en suspensiones “espesas” y con características ópticas (116).

En la microscopía de campo oscuro se pueden detectar fácilmente las Leptospiras como organismos móviles enrollados en muestras de sangre y en orina. No obstante, la positividad de la microscopía de campo oscuro tiende a disminuir de un 100% a un 90,9% a medida que aumenta la duración de la infección (45).

3.7.5. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa es un método altamente sensible para el diagnóstico rápido de la infección (114). La PCR se utiliza para amplificar el contenido de ADN como método previo para el análisis de muestras, y es muy útil cuando el contenido de ADN en las muestras es parcialmente bajo o indetectable con otros métodos, justamente en la leptospirosis aguda, donde el título de los anticuerpos puede no ser lo suficientemente alto para ser detectado en pruebas serológicas. Con PCR la Leptospira puede detectarse fácilmente a partir de muestras de orina o muestras de sangre durante las primeras etapas

de la enfermedad. Los blancos para amplificar son los segmentos del ARN 16S, 23S genes secY y flaB. (114,117).

Una ventaja principal de realizar el diagnóstico con PCR es que los resultados se generan rápidamente en comparación de otras técnicas convencionales como las de cultivo (45,117). Con primers especialmente diseñados, se puede lograr la amplificación de una variedad de objetivos leptospirales para el diagnóstico de la enfermedad, entre ellos, no solo los segmentos ARN ribosomales ya mencionados, sino también varios genes patógenos de tipo salvaje y genes mutados. El método PCR usualmente requiere el uso posterior de electroforesis en gel de agarosa para detectar genes leptospirales diana (117,118).

Por otra parte, la PCR en tiempo real (RT-PCR) es capaz de proporcionar resultados de diagnóstico inmediatamente después de que se amplifica el contenido de ADN. De hecho, según los estudios de Merien et al. 2005, (119) la RT-PCR es muy sensible y específica y proporciona resultados precisos a largo plazo. Sin embargo, uno de los inconvenientes de esta técnica es que puede presentarse a veces, que al diagnosticar leptospirosis es que, a veces, los primers pueden unirse a un sitio no específico, dando a lugar a falsos positivos.

Es por esto, que se recomienda utilizar otra técnica adicional para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico, por ejemplo, por medio de PCR multiplex en tiempo real. La PCR multiplex tiene la ventaja de utilizar dos conjuntos de primers, lo que permite aumentar la especificidad de la unión y amplificación del ADN (120). El uso de más de un objetivo puede ser importante para distinguir entre resultados de PCR verdaderos y falsos positivos (121).

La PCR también resulta ser muy útil cuando los recursos de diagnósticos son escasos. Las técnicas de diagnóstico como el cultivo también pueden ser útiles, sin embargo, la mayoría de los recursos para llevarlo a cabo no se encuentran disponibles en la mayoría de los países (122).

3.7.6. Técnicas de cultivo.

En este método de diagnóstico, se toman muestras de orina o sangre de un paciente sospechoso de leptospirosis. Estas muestras son depositadas en un matraz de cultivo que contiene medios líquidos. El medio más utilizado para cultivo es el medio de ácido oléico-albúmina de EMJH, el cual está compuesto por un medio básico que consta de cloruro de amonio, tiamina, fosfato disódico y fosfato monopotásico, así como Tween 80 y albúmina (45,122).

Se utilizan antibióticos tales como rifampicina, neomicina o actidiona a los medios de cultivo para el aislamiento selectivo de las bacterias en muestras contaminadas (123). Estos cultivos pueden realizarse en muestras aún si se trata de la fase aguda de la infección. Aunque es un método preciso, pueden tender a ser largo y tedioso, debido a que las *Leptospiras* pueden tardar mucho tiempo en dividirse (entre 6h a 8h) y el cultivo puede tardar unos 3 meses en crecer (124).

4. CAPITULO 2. LEPTOSPIROSIS: UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de carácter reemergente y ocasionada por las bacterias patógenas del género *Leptospira spp*, la cual es capaz de afectar a humanos como animales domésticos o silvestres (92). Esta enfermedad se caracteriza por tener como grupo de riesgo a una población con una exposición ambiental y ocupacional específica, por lo que la infección puede ser de forma indirecta o directa. Es considerada una zoonosis y un problema de salud pública, la cual posee amplia distribución mundial, afectando países desarrollados como subdesarrollados. Estos países o regiones poseen características climatológicas con redes pluviales naturales, extensas áreas agrícolas y presencia de lluvias estacionales la cual favorecen la propagación de la leptospirosis (125). Considerada como una enfermedad endémica y epidémica, la Organización Mundial de la Salud ha estimado una tasa aproximada de incidencia de 4-100 casos por 100,000 habitantes en países tropicales y subtropicales, con una tasa de letalidad que oscilan entre el 5 al 30% (126). Esta enfermedad presenta múltiples y complejos modos de trasmisión, numerosos huéspedes, variedad de serovares patógenos, diversas manifestaciones clínicas, síntomas inespecíficos y dificultad para su diagnóstico temprano. La sensibilidad a ciertas condiciones ambientales sugiere que el cambio climático (mayoritariamente en inundaciones y huracanes) y el desplazamiento de la población de zonas rurales a urbanas han afectado la naturaleza de esta enfermedad hasta tal punto de aumentar la magnitud y la gravedad de los brotes (127). Actualmente, hay una falta de claridad en torno a la enfermedad, su carga global, manejo efectivo de casos, relación dinámica con los animales, humanos y medio ambiente, prevención, respuestas efectivas y su impacto económico (128).

La exposición ocupacional es uno de los factores de riesgo más importantes de la leptospirosis y afecta millones de personas que viven en países con climas tropicales. Como se puede evidenciar en la Figura 6, la falta de un adecuado saneamiento o de viviendas eficientes son factores que exacerbaban el riesgo de exposición a las Leptospiras en las comunidades de barrios marginales en sitios urbanos y rurales (129).

Figure 6. Contextos epidemiológicos de la leptospirosis. Condiciones ambientales en el sector del Caño de Soledad (Colombia). Esta es un área marginal de un sitio urbano, en el cual se evidencia un escenario típico para la leptospirosis. Los residentes de regiones cuyas condiciones de saneamiento y vivienda son muy deficientes, además de vivir en sectores con altos niveles de lluvia lo convierte en un escenario de mayor riesgo de leptospirosis, particularmente cuando el agua estancada está contaminada con orina de animales salvajes o domésticos que pueden convertirse en reservorios de la bacteria.



Fuente: Presence of Pathogenic *Leptospira* spp. in an Urban Slum of the Colombian Caribbean: A One Health Approach. Mendoza X. et al., 2020.

La interacción de la urbanización y las consecuencias del cambio climático se han convertido en otro riesgo importante en el aumento de la incidencia como en el aumento de la frecuencia de los brotes (130).

La migración humana y el daño a las infraestructuras de salud por el aumento en la variabilidad climática pueden contribuir indirectamente en la transmisión de la enfermedad. Además, la susceptibilidad de los seres humanos a las infecciones puede verse agravado por la desnutrición gracias al estrés climático en la agricultura lo cual es causante de las posibles alteraciones en el sistema inmunitario. Los fenómenos meteorológicos más intensos crean condiciones propicias para los brotes de enfermedades infecciosas, las lluvias expulsan a los roedores de sus madrigueras y contaminan los sistemas de agua limpia (131).

Se han producido numerosos brotes de leptospirosis a lo largo del mundo. Un ejemplo de estos son las epidemias presentadas en Nicaragua en el 2007 (132), en Sri Lanka en el 2008 (133), y en Filipinas en el 2009 (134), en el cuál cada una de estas epidemias afectó a varios miles de personas y causó cientos de muertes. A pesar de esto, la verdadera frecuencia y distribución sigue siendo desconocida debido a la pobre disponibilidad de pruebas de diagnóstico, instalaciones y sistemas de vigilancia muy variables, o que, en muchos casos, simplemente no existen (135).

Esta zoonosis no solamente afecta a ganaderos o a veterinarios que están en contacto estrecho con diferentes mamíferos, sino que también tiene un impacto importante en el comercio de animales y carne. El impacto económico es significativo principalmente porque la leptospirosis tiende a causar fallas reproductivas en el ganado (135).

Existen alrededor de 300 serovares patógenos identificados. Generalmente, cada serovar es capaz de adaptarse a su huésped mamífero, mientras que un huésped puede poseer varios serovares distintos. Continuamente, los serovares siguen adaptándose a los huéspedes, siguiendo un ciclo dinámico y complejo (135).

El ciclo de distribución e infección es variable debido a la adaptabilidad de los serovares, e incluso puede cambiar por la introducción de nuevos huéspedes animales en un área. Los

cambios climáticos y ecológicos afectan la distribución de los serovares de *Leptospira* y, por consiguiente, la prevalencia y las características clínicas de los casos humanos. En el caso de las prácticas antropogénicas y el manejo animal, son probablemente, otros factores que determinen los riesgos de exposición e infección (134,135).

Los primeros estudios realizados sobre la incidencia de la leptospirosis se centraron en las enfermedades ocupacionales en países desarrollados, orientados en la leptospirosis en el ganado (136,137). Sin embargo, una vez que fue reconocido que la población de los países con clima tropical poseía un mayor riesgo de contagio por Leptospirosis, fueron desarrolladas guías para el diagnóstico y control de la enfermedad (137).

Hace más de 15 años, la OMS publicó un intento inicial para recopilar datos mundiales sobre la incidencia de la leptospirosis (126). Según los resultados de estas encuestas presentadas por la Sociedad Internacional de Leptospirosis, se estimó que la incidencia era de 350.000 a 500.000 casos de leptospirosis graves al año. A pesar de esto, aún se considera que la carga mundial de la leptospirosis se encuentra subestimado debido a que muchos países subdesarrollados carecen de un sistema de notificación o la notificación no es obligatoria (138,139).

En México, hacia el año 2000 se inició el proceso de registro de leptospirosis en el Sistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedad Sujetos a Vigilancia Epidemiológica. Los reportes indicados desde el 2001 al 2012 establecieron cerca de 2001 casos, en el cual entre los años 2003 y 2012 el 50% de los casos correspondieron a hombres y 50% mujeres, indicando que el sexo no es un factor influyente en la infección (95,140).

El curso grave de la enfermedad conlleva complicaciones de tipo renales, compromiso pulmonar y falla hepática en su fase más crítica. Se ha estimado que la presentación de los casos de leptospirosis es de 0,1 a 1 caso por cada 100.000 en países de clima templado y

de 10 a 100 casos por cada 100.000 habitantes en climas tropicales. En Colombia, la incidencia reportada para el año 2014 fue de 1,7 por 100.000 personas (141).

En países de Latinoamérica donde la infección por leptospirosis es 100 veces más frecuente que en otras regiones, la mortalidad por *Leptospira* alcanza el 10%, debido a los retos que conlleva realizar el diagnóstico (31). Las causas de leptospirosis han dejado entrever las evidentes brechas en la prevención primaria de la enfermedad, tanto a lo que respecta su implementación, así como su control (142).

La leptospirosis se sitúa entre las 35 primeras causas de muertes en el mundo. Se resalta su especial impacto en la salud pública, ya que si este problema no se controla puede llegar a generar grandes mortalidades humanas y animales, que representarían cuantiosas pérdidas económicas (142).

El serovar *icterohaemorrhagiae* es uno de los más prevalentes en hombres y animales, ya que poseen a los roedores como hospederos definitivos. En Ayacucho, Perú, se han registrado un aumento significativo de casos de leptospirosis, en el cual la prevalencia de este serovar es muy variable, siendo en el hombre de 6% al 47%, en perros del 12% al 41%, en roedores del 12% al 82% (31). En esta región tropical de Perú, se evidenció que es una región hiperendémica de leptospirosis, con una prevalencia que oscila entre el 60 y el 64,4% de cuadros asintomáticos de la enfermedad. Esto, debido a que la exposición a la bacteria es muy frecuente y existe una diversa serovariedad circulante que en algunos casos se encuentran en el mismo individuo, lo cual dejaría abierta la posibilidad de protección contra serovares y explicarían la elevada prevalencia de la infección asintomática, a través de mecanismos de inmunidad adquirida (31).

Una de las ocupaciones que poseen mayor probabilidad de contraer la enfermedad son aquellos trabajadores relacionados con la limpieza pública y la recolección de residuos, debido a que el manejo de estos desechos puede contener excretas, secreciones de

animales y productos de origen animal contaminados. Otro ejemplo de una población con un alto nivel de riesgo es la población de la región Amazónica, ya que cuenta con las condiciones ambientales y agroecológicas necesarias para la replicación y transmisión de la bacteria (142).

En Campeche, Mexico se realizó un estudio para determinar anticuerpos IgG a *Leptospira* en caninos domésticos, puesto que los dueños de caninos domiciliarios son una población expuesta a contraer la bacteria. Los resultados de este estudio revelaron que el 100% de los caninos presentaron anticuerpos IgG, indicando que hubo una infección por *Leptospira* en algún momento de su vida (143).

Otro estudio, notificado por el Ministerio de Salud de Nicaragua (132) reflejó la presencia de *Leptospira* de las especies patógenas en el ambiente, principalmente en ríos, lo cual podría estar relacionado con el aumento de casos en humanos que fueron registrados en este país. Se ha demostrado que, en épocas de lluvia, los casos de leptospirosis en animales presentan un aumento, especialmente en bovinos en la Sabana de Bogotá. En Colombia se han identificado aproximadamente 17 serogrupos en circulación, de los cuales algunos parecen ser estrictamente específicos por departamento, debido a diferencias ambientales y ecológicas, las cuales propician la proliferación y desarrollo (132,144).

Un estudio realizado por Silva Díaz et al. 2015, (142) en el cual participaron 143 participantes evidenció que las condiciones sociodemográficas y ocupacionales con mayor probabilidad de contraer leptospirosis en el Perú, es aquella población mayor de 20 años y que son agricultores/ganaderos o amas de casa. Sin embargo, no se encontró una relación significativa con el sexo de la población. La variable de saneamiento estuvo fuertemente ligada con la leptospirosis, por lo que una población en contacto con agua estancada, agua residual o letrinas es más propensa a contraer la enfermedad. Este estudio mostró que 38 pacientes se encontraban infectados con Leptospirosis (aproximadamente el 26,6% de la

población estudiada), mostrando que la frecuencia en el estudio realizado es más alta que las observadas en población hospitalaria de Malasia e India (145–147).

En Colombia, la leptospirosis hace parte del listado de enfermedades de obligatoria notificación por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública desde el año 2007. Si bien es una enfermedad con una incidencia menor en el número de casos reportados si se compara con otras enfermedades tales como el dengue, la malaria y el zika, se ha cobrado un interés por parte de las autoridades sanitarias debido al incremento de casos registrados en temporadas de lluvia e inundaciones (148).

Este estudio evidenció que durante el año 2010 el SIVIGILA (Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública) presentó el mayor número de reportes con 3.295 casos, en el cual hubo una tasa de incidencia acumulada de 10,27 casos por 100.000 habitantes, donde se presentó la incidencia más alta con 2,9 casos por 100.000 habitantes. Se evidenció además, que las regiones que presentaron más casos son la andina-Pacífica, las cuales presentaron un total de 2.673 casos (57%) y por lo menos cinco departamentos destacan también con una alta incidencia: Guaviare, Risaralda, San Andrés, Santa Marta y Barranquilla, donde la mayoría de los casos se presentaron en zonas urbanas y en personas que realizaban actividades relacionadas con el hogar – ama de casa, donde sólo el 40% de los casos se encontraban afiliados a un régimen de salud subsidiado, mientras que el 23% de estos no se encontraban afiliados a ningún régimen (148).

Es curioso evidenciar que algunos estudios realizados acerca de la leptospirosis predominan más los casos evidenciados en zonas urbanas y zonas periurbanas, lo cual difiere de lo escrito en la literatura. Esto puede explicarse debido a las diferentes migraciones de animales y personas hacia estas zonas. Las migraciones son presentadas por diferentes situaciones ecológicas y sociales, los llevan a vivir en áreas donde

predominan las deficientes condiciones de saneamiento básico, lo cual predisponen a la población a la exposición a la orina de animales infectados con *Leptospira spp* (149).

Una de las zonas de Colombia más afectadas por los casos de Leptospirosis es la Región Caribe, no solo por sus condiciones ambientales que propician el crecimiento y diseminación de la bacteria, sino también la constante migración de la población en busca de fuentes de trabajo, inundaciones en épocas de lluvia y presentación de problemas de orden público. Sin embargo, estos no son los únicos factores de riesgo sociales importantes, sino que también existen factores sociales en las zonas rurales tales como las deplorables condiciones básicas de saneamiento y el difícil acceso al agua potable o acueducto lo cual incrementa el riesgo de la población a la exposición de condiciones ambientales aptas para la proliferación de la bacteria, y por lo tanto, un riesgo elevado a contraer la enfermedad (149).

Si bien en muchos estudios mencionados en este capítulo, además de la literatura existente han evidenciado que uno de los factores más grandes de exposición a la *Leptospira* está estrechamente relacionados con actividades ocupacionales, y aún más las realizadas en zonas rurales. Se ha evidenciado que factores determinantes sociales importantes que impactan la calidad de vida de la población son reconocidos como condicionantes de riesgo para adquirir la enfermedad. Es reconocido que vivir en zonas de crecimiento subnormal con condiciones ambientales deficientes favorece la proliferación de población de roedores, lo cual a su vez son los principales reservorios de la bacteria. Esto es extrapolado a contextos aún más preocupantes, en el cual se concluye que vivir en zonas con urbanización deficiente, hacinamientos, falta de saneamiento ambiental y condiciones de vivienda deficientes se convierten en un factor significativo relacionado con los niveles de pobreza, lo cual se traduce en un riesgo de contraer diferentes tipos de serovares originarios de roedores u otros animales silvestres y domésticos (149).

5. CAPITULO 3. LEPTOSPIROSIS, UN ENFOQUE ONE HEALTH: La leptospirosis vista como un problema de américa latina asociado a la pobreza.

En Colombia se ha reportado una incidencia de 1,7 por 100.00 habitantes en el 2014, donde en cuadros más graves puede alcanzar una mortalidad del 10%. Las zonas con incidencias más altas suelen ser de tipo rural, esto debido a que las actividades ocupacionales de la población implican contactos estrechos con animales silvestres o aguas contaminadas, parámetros que conllevan un riesgo mucho más elevado para este tipo de población. Además, el diagnóstico suele ser más complicado en estas zonas debido a la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas (31).

La casuística de la leptospirosis muestra la evidente brecha que existe en la prevención, cuidado y control de la enfermedad, siendo una enfermedad prevalente en el mundo y con gran riesgo de infección. Es clasificada como una de las 35 primeras causas de muerte a nivel mundial, en el cual se resalta su cuidado en la salud pública ya que si no es controlado puede llegar a generar grandes mortalidades en humanos y animales, lo cual podría generar grandes pérdidas económicas afectando mayormente a países desarrollados como subdesarrollados (150).

Aunque se han realizado diferentes estudios de caracterización de los serovares más prevalentes en los diferentes municipios de la región caribe tales como el *tarassovi*, *canicola*, *pomona*, o *grippothyphosa*, el serovar de mayor importancia en la salud pública es el *icterohaemorrhagiae*, cuyo hospedero definitivo son los roedores. Este serovar es uno de los más importantes debido no sólo a la sintomatología que puede causar en humanos, sino que este tiende a tener más presencia en hogares y en zonas rurales. Además lugares en los cuales se propicia la acumulación de basuras, unas condiciones de saneamiento

precarias o a estar más presente en hogares y periferia de barrios marginales de zonas rurales y urbanas, afectando no sólo a adultos sino también a niños de hogares de zonas marginales tanto como urbanas como rurales (31).

En los últimos años a nivel mundial se ha observado una ampliación de los casos de leptospirosis en humanos, principalmente en zonas de riesgo ya sea por condiciones de salubridad o por contacto con animales domésticos o silvestres. A los centros de salud llegan muchas personas con enfermedades y sintomatologías similares a las producidas por la *Leptospira spp* lo cual propicia que se confunda con otras enfermedades febriles, sin que se llegue a determinar de manera concluyente los agentes etiológicos que las causen (150).

El riesgo de adquirir la infección está asociado grandemente a labores ocupacionales, pero también a condiciones deficientes de salubridad. Por ejemplo, los trabajadores de limpieza pública, aquellos que manejan residuos constituyen a persona con un mayor riesgo de exposición puesto que los residuos o desechos que manejan pueden contener excretas, secreciones de animales o productos de origen animal (31,151). Otro ejemplo son los trabajadores dedicados a las producciones agropecuarias, especialmente mayores de 20 años, que trabajen -por ejempl-o en granjas de producción de leche, puesto que el ganado bovino lechero por lo general está en sistemas intensivos o semiextensivos, factor que favorece la transmisión de la bacteria. En este tipo de ocupaciones la exposición a la bacteria es muy frecuente debido a la diversa cantidad de serovares que pueden circular en este tipo de ambientes en los cuales incluso llegan a afectar a un mismo individuo (142). Sin embargo, la infección por *Leptospira* no se limita a afectar adultos jóvenes por cuestiones ocupacionales. Si bien las ocupaciones antes mencionadas corresponden un factor de riesgo importante, en los últimos años se ha observado que las infecciones por *Leptospira* en las amas de casa y niños en edad escolar han incrementado en la región

caribe colombiana (152), lo cual ha empezado a descomponer la supuesta asociación ocupacional que se tenía como el mayor riesgo de infección por leptospirosis. Algunos factores, como por ejemplo contacto con animales domésticos pueden proporcionar un riesgo de infección teniendo en cuenta la elevada población canina, así como las condiciones en las que viven algunos, favorece la transmisión intraespecie. (31). La edad promedio de niños que presentan esta infección comprende las edades de 10 y 14 años, lo cual coincide con la escolarización de la población infantil y su asistencia a instituciones educativas el cual pueden presentarse más comportamientos de riesgo (153).

Debido a la variabilidad de síntomas y la gran población capaz de contraer la enfermedad se ha hecho importante implementar métodos ágiles de diagnóstico. Algunos casos la enfermedad tiende a generar muertes precozmente ya que en algunos individuos la evolución de la enfermedad es muy rápida. Además, muchas veces la enfermedad inicia con sintomatología común para otras infecciones o patologías y cuando se logra esclarecer el correcto diagnóstico y se inicia el tratamiento de la enfermedad ya es demasiado tarde, puesto que el tratamiento se administra cuando ya existe un daño multisistémico, o simplemente el paciente fallece antes de recibir un diagnóstico (154).

Los resultados de algunas investigaciones han demostrado que la presencia de *Leptospira* de especies patógenas ya no se limita sólo a las áreas rurales, sino que el incremento en los últimos años se visualiza en áreas urbanas. En muchos casos documentados se ha evidenciado que existe una gran proporción de niños de edad escolar que ingresan a hospitales con supuesta insuficiencia renal, lo cual dentro del diagnóstico final resultan tener leptospirosis. Dentro de la investigación epidemiológica acerca del entorno socioeconómico y ambiental de los pacientes se evidencia que la gran mayoría provienen de barrios marginales de zonas urbanas de grandes ciudades capitales (155,156).

Cuando se realiza una investigación relacionada con las posibles fuentes de infección de pacientes positivos para *Leptospira*, el común denominador no son sólo actividades relacionadas con la agricultura, el trabajo con residuos o desechos. El incremento de infecciones en amas de casa y niños en edad escolar -e incluso niños menores de 5 años- puede estar indicando que no nos referimos a una enfermedad meramente ocupacional, sino que las fuentes de infecciones están en los hogares o los ambientes “comunes” que se encuentran en los hogares más vulnerables (149). Un estudio transversal analítico realizado por Ramírez-García et. al. 2021 (154), en Urabá basado en la información de un proyecto macro acerca de la leptospirosis, se analizaron las características sociodemográficas de pacientes entre los 10 y los 14 años que presentaban síndrome febril positivos para leptospirosis. Se encontró que de los 74 casos positivos, el 57% vivía en zonas urbanas en barrios marginales que carecían de saneamiento básico como servicio de acueducto, las condiciones de salubridad en sus hogares era muy deficiente, además de que las viviendas solían estar cercanas a ríos o vertederos de basura. En otro estudio realizado por Morales Contreras, C. *et al.* 2021 (157) se reportaron tres casos de insuficiencia renal infantil causado por leptospirosis en un hospital de Cartagena de Indias, en el cual muestra los síntomas presentados de tres pacientes menores de 14 años donde uno de ellos era menor de cinco años. El común denominador de los pacientes fue que poseían factores epidemiológicos de riesgo, siendo estos menores provenientes de diferentes barrios de escasos recursos los cuales se caracterizaban por fundamentalmente por carencias en servicios de saneamiento básico en sus viviendas y su comunidad.

Los resultados de algunas de estas investigaciones reflejan que la presencia de *Leptospira* de las especies patógenas está ampliamente relacionada con la higiene de los hogares, ambientes y comunidades, así como de los servicios de saneamiento básico y alcantarillado. Sin embargo, la probabilidad de que este tipo de población en riesgo

consume agua principalmente de ríos o aguas estancadas es alta, lo cual puede estar relacionado al aumento de casos en humanos. Adicionalmente a esto, se relaciona que la época de lluvias es un factor fundamental que, sumado con una condición de vivienda precaria aumenta el riesgo de leptospirosis tanto en humanos como en animales, de lo cual un claro ejemplo de esto es el incremento de casos de leptospirosis ovina en la Sabana de Bogotá (144).

El principal problema en la infección de leptospirosis en poblaciones vulnerables se debe a los roedores -domésticos o salvajes-, principales reservorios de la bacteria (31). Estos animales son muy difíciles de eliminar si no se utilizan las medidas sanitarias adecuadas, puesto que estos animales tienen una tasa de reproducción elevada y están siempre en contacto con los alimentos y agua ofrecidos a los animales domésticos, lo cual puede contaminarse fácilmente con las leptospiras que las ratas eliminan mediante la orina (158). De hecho, una investigación reciente acerca del reporte de la presencia de *Leptospira interrogans* en Colombia en el ratón casero *Mus musculus* determinó que esta especie de ratón estaría participando en la transmisión de la bacteria. Es por esto que se debe garantizar por lo menos los servicios de saneamiento básico a todas las poblaciones, ya que las condiciones de higiene deplorables sólo condicionan a la acumulación de excretas de estos roedores y al almacenamiento de agua que puede contaminarse con estas excretas u orina que al final, terminará siendo consumida por esta población (159).

Otro factor reportado es, por ejemplo, los sistemas de producción lechera los cuales contribuyen al mantenimiento de una alta densidad de animales lo cual, propiciado con los defectos de la integridad de las instalaciones facilitan la acumulación y diseminación de excretas contribuyendo al mantenimiento en el ambiente de la infección (160). Se deben propiciar buenas prácticas en las producciones animales con la finalidad de evitar el

contagio y diseminación de esta enfermedad con la finalidad de prevenir problemas en la salud pública (160).

Es por esto por lo que la prevalencia de *Leptospira spp* en zonas rurales y el aumento de la circulación de esta en áreas urbanas corresponde principalmente a la exposición a factores de riesgo humanos y ecológicos, los cuales se incrementan y propician la diseminación de la bacteria en sectores marginales de las diferentes ciudades y municipios de la región del caribe colombiano. Es importante estudiar la infección por leptospirosis desde el enfoque One-Health dirigido principalmente a las relaciones hombre-animal-ambiente, el cual es una relación directamente vinculada en el ciclo de infección. Es imposible separar la infección de *Leptospira* con el ambiente, ya que como se ha desarrollado en este capítulo las condiciones precarias de vivienda asociados a la pobreza y extrema pobreza son un factor determinante en la ocurrencia de la enfermedad. Las ciudades con altos índices de pobreza pueden tener una alta probabilidad de desarrollar en su población infecciones de interés público como es la leptospirosis (33,112,160).

6. METODOLOGÍA

6.3. ENFOQUE METODOLÓGICO

Para el desarrollo de este estudio se utilizó un enfoque mixto no experimental transversal para responder a las variables de naturaleza cuali-cuantitativa (incidencia y caracterización de la población). Con este enfoque se recolecta, analiza y vincula datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio, utilizando los métodos de los enfoques cuantitativo y cualitativo, involucrando la conversión de datos cuantitativos a cualitativos y viceversa. En este estudio la información fue recolectada a través de la búsqueda de artículos originales y datos publicados en la plataforma SIVIGILA, recolectando los casos positivos (datos

cuantitativos), con la cual fueron descritas las variables de estudio (Caracterización de la población diagnosticada con leptospirosis) que sirvieron para ahondar en la información y así obtener riqueza interpretativa de las variables.

6.4. TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo de investigación tiene un enfoque de tipo descriptivo, debido a que no se realizó intervención por parte del investigador, sino más bien, se realizó un análisis y la medición de variables definidas en el estudio, basado en los datos existentes recopilados de artículos originales y en los reportes de leptospirosis del SIVIGILA la Región Caribe colombiana, durante los años 2009-2021.

6.5. MÉTODO DE ESTUDIO

Por ser un estudio descriptivo, con enfoque mixto y de diseño no experimental trasversal, se aplicó el método inductivo-deductivo; el método inductivo permitió describir y generar perspectivas teóricas, partiendo de lo particular a lo general, es el caso de la profundización en los factores de riesgo de adquisición de la población de la Región caribe. Y el método deductivo, que se fundamenta en la lógica y el razonamiento apoyándose en la teoría, con el cual se estudió las razones de la presentación de brotes de la enfermedad, basándose en factores epidemiológicos que determinan de forma directa o indirecta en la probabilidad de adquirir leptospirosis en la población de la región caribe colombiana.

6.6. OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS

6.6.1. LUGAR DE ESTUDIO

Figure 7. Mapa de la región caribe colombiana. Fuente: Observatorio del Caribe Colombiano. (ocaribe.org)



Fuente: Observatorio del Caribe Colombiano. (ocaribe.org).

La presente investigación se llevó a cabo recolectando información acerca de los casos presentados en la Región Caribe Colombiana, haciendo énfasis de los casos presentados en el departamento de Córdoba, Sucre, Bolívar, Atlántico, Magdalena, Cesar, Guajira y Urabá Antioqueño.

Estos departamentos se caracterizan por ser de clima tropical en el cual la agricultura corresponde una de las ocupaciones más comunes en la población.

6.6.2. Periodo de estudio

Los datos necesarios para el análisis de las variables fueron recolectados entre los años 2009-2021.

6.6.3. Población

El estudio se basa en la información que reposa en los datos presentados por el SIVIGILA y en los datos publicados en artículos originales, de los cuales se encontraron 855 casos en los artículos originales y 3279 casos reportados en el SIVIGILA de los departamentos que conforman la Región Caribe Colombiana.

6.7. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Para el desarrollo de esta monografía, se utilizaron las siguientes bases de datos: Science Direct, Scielo, Pubmed, Google Scholar, EMBASE y Lilacs. A través de estas bases de datos se realizó la búsqueda exhaustiva de los artículos originales publicados entre los años 2009 y 2021.

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando los siguientes la terminología términos Mesh: *(((("Leptospirosis"[Mesh] OR "Weil Disease"[Mesh]) AND "Leptospirosis/diagnosis"[Mesh]) OR "Leptospirosis/analysis"[Mesh]) OR "Leptospirosis/epidemiology"[Mesh]) AND "Colombia/epidemiology"[Mesh]) AND "Caribbean Region/epidemiology"[Mesh]).*

También, se utilizó la siguiente terminología de búsqueda utilizando los operadores booleanos: *"Human leptospirosis OR weil's disease AND Diagnosis AND colombia AND Caribbean Region"* de igual forma, se utilizaron estas mismas palabras claves reemplazando el término *"caribbean región"* por Atlántico, Córdoba, Sincelejo, Magdalena, Bolívar, Cesar y San Andrés.

Se empleó la terminología Decs, usando los siguientes descriptores y operadores booleanos: *Leptospirosis humana AND Epidemiología AND reporte de casos AND Colombia AND Región Caribe*.

También se obtuvo información de los reportes epidemiológicos publicados semanalmente en el SIVIGILA.

6.8. VARIABLES DE ESTUDIO

En el presente trabajo de investigación, se tendrán en cuenta las siguientes variables de análisis presentadas en la Tabla 2.

Table 2. Operacionalización de variables.

VARIABLE NOMINAL	VARIABLE CONCEPTUAL	DIMENSIÓN DE LA VARIABLE	INDICADORES	NATURALEZA DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Leptospira	Personas diagnosticadas con Leptospirosis en los departamentos de la Región Caribe	Tasa de incidencia	Número casos de leptospirosis reportados en el SIVIGILA entre los años 2009-2021.	Cuantitativa	Razón
Caracterización de la población	Caracterización de la población diagnosticada con Leptospirosis en los departamentos de la Región Caribe	Edad	<9 años 10-18 años 19-64 años >65 años	Cuantitativa	Intervalo
		Municipio de residencia	Barranquilla, Soledad, Sabanagrande, Sabanalarga, Malambo, Santo Tomás, Puerto Colombia, Baranoa, Palmar de Varela, Tubará, Campo dela Cruz, Usiacurí, Candelaria, Luruaco, Manatí, Ponedera, Galapa, Piojó, Polonuevo, Juan de Acosta, Santa Lucía, Suan, Repelón, Cartagena, Arjona, Clemencia, Magangué, San Estanislao, Turbaco, Mahates, San Juan Nepomuceno, Santa Rosa, Santa Rosa del Sur, Villanueva, Cicuco, Mompós,	Cualitativa	Nominal

VARIABLE NOMINAL	VARIABLE CONCEPTUAL	DIMENSIÓN DE LA VARIABLE	INDICADORES	NATURALEZA DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN DE LA VARIABLE
			<p>Soplaviento, Turbaná, El Carmen de Bolívar, Cantagallo, Morales, San Jacinto, San Pablo, Simití, Talaigua Nuevo, Tiquisio, Norosí, Córdoba, María la Baja, San Martín de Loba, Regidor, Zambrano, Pinillos, San Cristobal, Achí, Montecristo, El Peñón, Santa Catalina, Arenal, Valledupar, Aguachica, Agustín Codazzi, Río de Oro, Becerril, Curumani, El Paso, La Jagua de Ibérico, Manaure, Pelaya, SanAlberto, Bosconia, ElCopey, Chiriguaná, La Paz, Pueblo Bello, San Diego, Chimichagua, San Martín, La Gloria, Santa Marta, Sabanas de San Angel, Ciénega, Chibolo, Plato, Sitio nuevo, El retén, Santa Bárbara de Pinto, Zona Bananera, Ariguani, Fundación, Pijiño del Carmen, Salamina, Santa Ana, El Banco, Pivijay, Pueblo viejo, El Piñón, San Sebastián de Buenavista, Concordia, Guamal, Montería, Montelíbano, Cereté, Ciénega de Oro, Tierralta, San Carlos, Valencia, Planeta Rica, Pueblo Nuevo, Puerto Libertador, San Andrés Sotavento, San Pelayo, Ayapel, Chinú, Cotorra, La apartada, Moñitos, Puerto Escondido, Sahagún, Lorica, Tuchin, Purísima, Momil, Buenavista, Sincelejo, Coloso, Corozal, Ovejas, Sampués, Tolú Viejo, San Benito Abad, San Marcos, Majagual, San Juan de Betulia, San Onofre, Santiago de Tolú, Caimito, La unión, Coveñas, Chalán, San Pedro, Sucre, Los Palmitos,</p>		

VARIABLE NOMINAL	VARIABLE CONCEPTUAL	DIMENSIÓN DE LA VARIABLE	INDICADORES	NATURALEZA DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN DE LA VARIABLE
			ARBOLETES, San Juan de Urabá, San Pedro de Urabá, Necoclí, Apartadó, Carepa, Chigorodó, Turbo, Mutatá, Murindó, Vigía del Fuerte, Rioacha, Manaure, San Juan del Cesar, El Molino, Hato nuevo, Villanueva, Distracción, Maicao, Barrancas, Fonseca, Albania, Dibulla, La Jagua del Pilar, Uribia		
		Ocupación	Técnicos/profesionales del área de la salud, Maestros, Empleados domésticos, Conductores, Constructores, Policías, Militares, Obreros/auxiliares de producción industrial, Desempleados y pensionados, Trabajadores informales/trabajadores ambulantes, Agricultores/campesinos, Otros profesionales/ empleados, Ama de casa, Estudiantes/menores de edad, No reportado	Cualitativa	Nominal
		Precipitaciones anuales	Humedad relativa. (mm)	Cuantitativo	Razón
		Densidad poblacional	(Número de habitantes/superficie)	Cuantitativa	Razón

Se consideran también variables de tiempo para determinar los años en que la infección produjo picos elevados. Se consideran también variables de tiempo para determinar los años en que la infección produjo picos elevados.

6.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

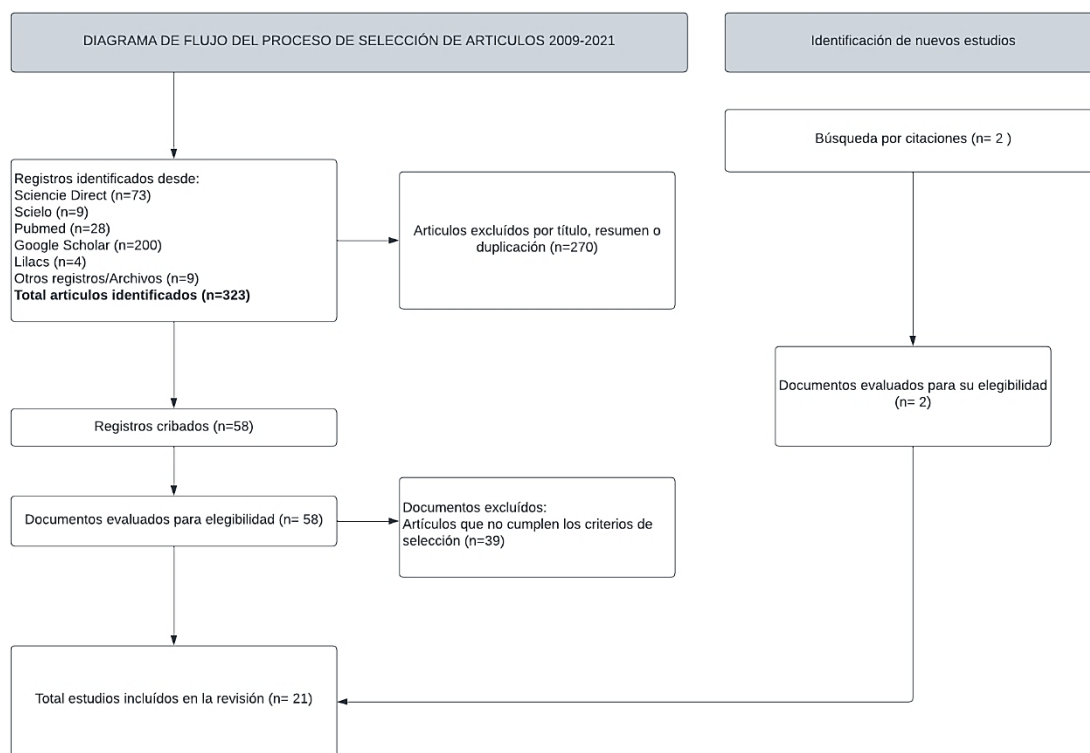
- Personas diagnosticadas con Leptospirosis en los departamentos de la Región Caribe reportados a través de los reportes del SIVIGILA entre los años 2009-2021.
- Personas diagnosticadas con leptospirosis cuyo caso ha sido reportado en artículos de investigación originales.

6.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos de investigación cuyo objeto de investigación sean animales.
- Estudios con énfasis en procesos moleculares o inmunológicos de la bacteria.
- Publicaciones duplicadas.
- Reportes del SIVIGILA enfocados a otros departamentos diferentes a la región Caribe.

6.11. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS DE INTERÉS

Figure 8. Búsqueda de literatura según diagrama de flujo Prisma-2019.



Fuente: Elaboración propia.

Se realizó una búsqueda bibliográfica basado en el diagrama de flujo para la selección de artículos científicos según la metodología PRISMA 2019 (Figura 8). De la búsqueda se encontraron aproximadamente 323 artículos derivados de la búsqueda sistemática a través de la terminología MeSH, y mediante la búsqueda dirigida con los operadores booleanos. Se procedió a leer el resumen y a partir de la lectura, fueron descartados 270 artículos por título, resumen o duplicidad (n=58 tras eliminar los 270). Se descartaron 39 artículos que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, 21 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo el desarrollo de la presente investigación.

6.12. EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS ELEGIDOS

Una vez fueron seleccionados los artículos, se evaluó la fiabilidad de los mismos mediante la verificación de la lista de chequeo para artículos originales STROBE (Tabla 1), con la finalidad de identificar los elementos incluidos en cada uno de los artículos elegidos los cuales garantizan la calidad de los estudios observacionales, cohortes, casos y controles y estudios transversales (o la combinación de estos).

Table 3. Lista de verificación STROBE para evaluar la calidad de los artículos

SECCIÓN/TEMA	ITEM	RECOMENDACIONES
Título y resumen	1	(a) indique, en un título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/Justificación	2	Contexto/Justificación
Objetivos	3	Establece objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		

Diseño del estudio	4	Presente los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6	<p>(a) estudio de cohortes – Proporcione el criterio de elegibilidad, la fuente y métodos de selección de participantes, describa métodos de seguimiento.</p> <p><i>Estudios de casos y controles</i> – Proporcione los criterios de elegibilidad, la fuente y métodos de casos comprobados y selección del control. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.</p> <p><i>Estudios transversales</i> – Proporcione los criterios de elegibilidad, la fuente y métodos de selección de participantes.</p> <p>(b) Estudios de cohortes – para estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de participantes con o sin exposición.</p> <p><i>Estudios de casos y controles</i> – para estudios apareados, proporcione los criterios para la</p>

		formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
Variables	7	Defines claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
Fuente de datos / medición	8	Por cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medición). Describe la comparabilidad de los procesos de medida si hay más de un grupo.
Fuente de datos / medición	8	Por cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medición). Describe la comparabilidad de los procesos de medida si hay más de un grupo.
Sesgo	9	Describe cualquier medida para afrontar cualquier fuente potencial de sesgo
Tamaño del estudio	10	Explique como el tamaño del estudio fue elegido.
Variables cualitativas	11	Explica como las variables cualitativas fueron manejadas en los análisis. Si aplica, describe cuales grupos fueron escogidos y porqué.

<p>Métodos estadísticos</p>	<p>12</p>	<p>(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluyendo incluidos los empleados para controlar los factores de confusión</p>
		<p>(b) Describa cualquier método usado para examinar subgrupos e interacciones.</p> <p>(c) Explique cómo se abordaron los datos ausentes (missing data)</p> <p>(d) <i>Estudios de cohortes</i> – si aplica, explica como se abordaron las perdidas durante el seguimiento. <i>Estudios de casos y controles</i> – si aplica, explica como se aparearon casos y controles</p> <p><i>Estudios transversales</i> – si aplica, describa como se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo</p> <p>(e) Describe cualquiera análisis de sensibilidad.</p>
<p>Resultados</p>		
<p>Participantes</p>	<p>13</p>	<p>(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio, por ejemplo, cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados</p>

		<p>elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.</p> <p>(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase</p> <p>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo</p>
Datos descriptivos	14	<p>(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.</p> <p>(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés</p> <p>(c) <i>Estudios de cohortes</i>: resuma el periodo de seguimiento (p. ej. Promedio y total)</p>
Datos de las variables de resultado	15	<p><i>Estudios de cohortes</i>: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo</p> <p><i>Estudios de casos y controles</i>: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición.</p>

		<i>Estudios transversales:</i> describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	<p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, s procede, ajustadas por factores por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p> <p>(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.</p> <p>(c) Si aplica, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.</p>
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	<p>Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posible fuentes de sesgo o de imprecisión.</p> <p>Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo</p>

Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Una vez evaluados los artículos con la lista de chequeo, la información relevante fue extraída de cada artículo y organizada en tablas; posteriormente la información epidemiológica se comparó con la información consignada en el SIVIGILA.

6.13. CONSTRUCCIÓN DEL MAPA DE DISTRIBUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

Se realizó una recolección de los casos confirmados de leptospirosis entre el 2009 y 2021 a través de la plataforma del SIVIGILA, lo cual se tabuló teniendo en cuenta también variables de porcentaje de incidencia y porcentaje de letalidad. Se realizó la construcción de un mapa de calor a través del software ArcGis.

7. RESULTADOS

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada en las diferentes bases de datos de interés, se identificaron 18 artículos de casos confirmados de leptospirosis en la región caribe colombiana que cumplen con nuestros criterios de aceptación. Así mismo, 15 de los 18 artículos realizan identificaciones de seroprevalencia de la leptospirosis en las diferentes poblaciones que presentaron sintomatologías comúnmente presentados en la enfermedad, los otros 3 artículos restantes correspondían a reportes de casos clínicos presentados en diferentes centros de salud de la región.

El 83% de los artículos trataban la prevalencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, y las variables en común entre estos artículos fueron:

- Prevalencia.
- Determinantes sociodemográficos tales como: tipo de vivienda, edad y sexo, ocupación.
- Sintomatología presentada.

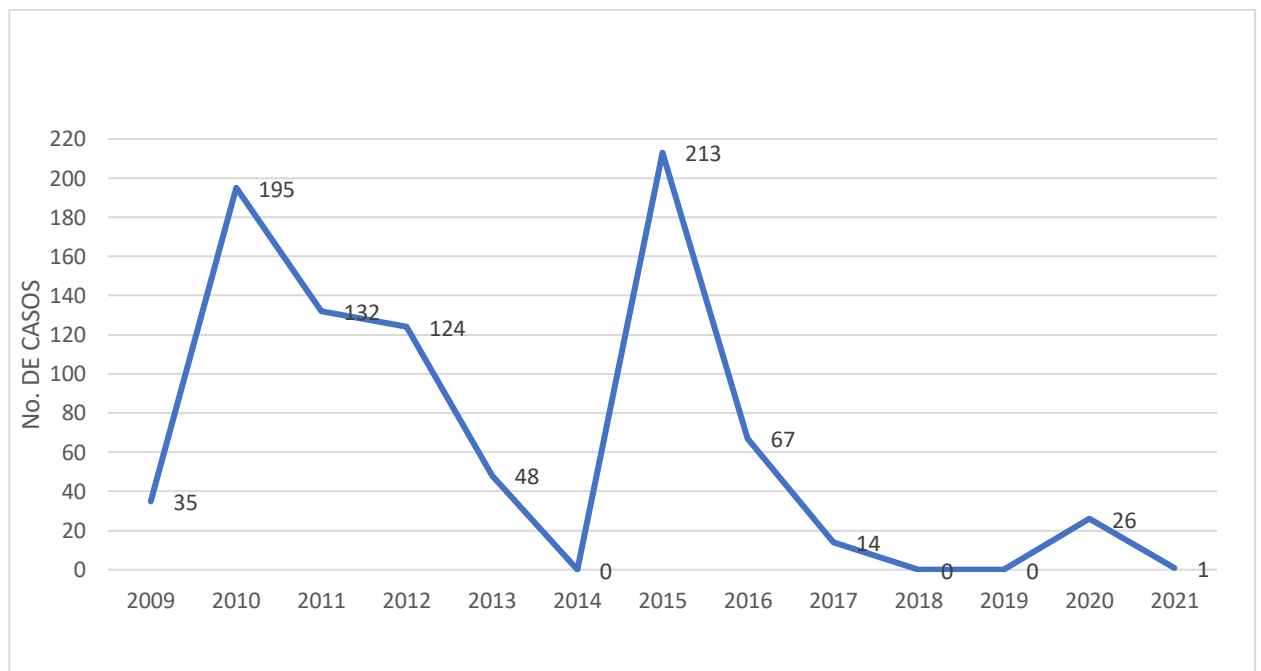
Teniendo en cuenta estos resultados de la búsqueda bibliográfica, se realiza el análisis de la información recolectada teniendo en cuenta estas mismas variables.

7.3. DETERMINANTES SOCIODEMOGRÁFICOS EN LA PREVALENCIA DE LEPTOSPIROSIS EN LA REGIÓN CARIBE SEGÚN ARTICULOS ORIGINALES ENCONTRADOS 2009-2021.

7.3.1. Casos de leptospirosis en la Región Caribe colombiana entre el periodo de 2009-2021.

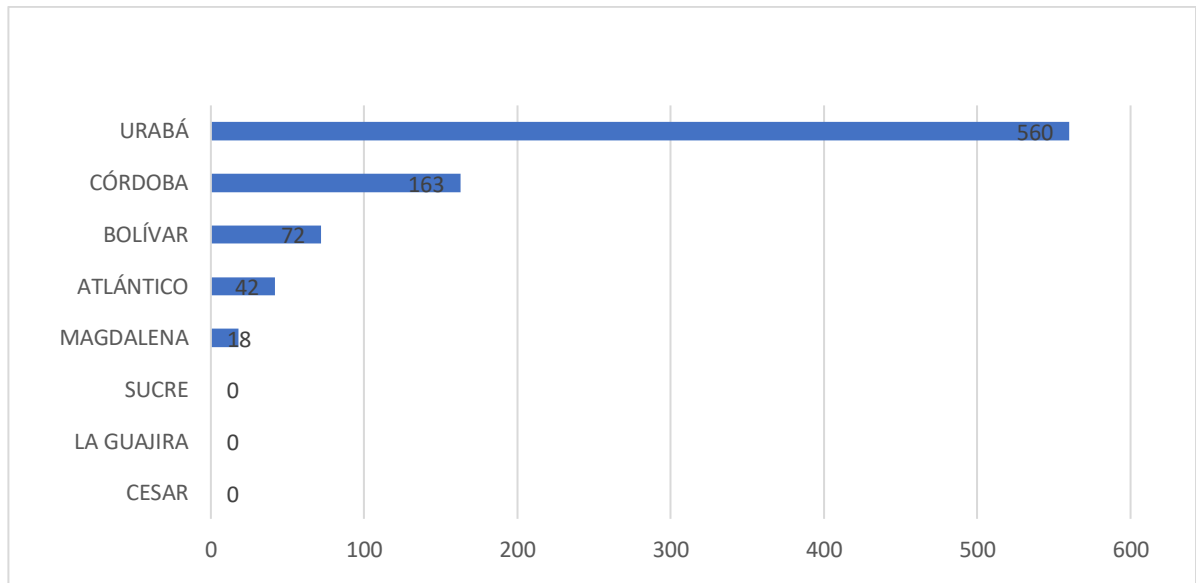
De acuerdo con la información recolectada en bases de datos de los diferentes eventos de leptospirosis registrados a lo largo del periodo de estudio en departamentos, se obtuvo una proporción de casos confirmados según se muestra en la Gráfica 1

Gráfica 1. Distribución de casos de leptospirosis entre los años 2009-2010. En la gráfica se puede observar un total de 855 casos reportados en los artículos, en el cual el mayor número de casos de leptospirosis se presentó en el 2015 con 213 casos (24,9%) y en el año 2010 con 195 casos (22,8%).



Fuente: Elaboración propia.

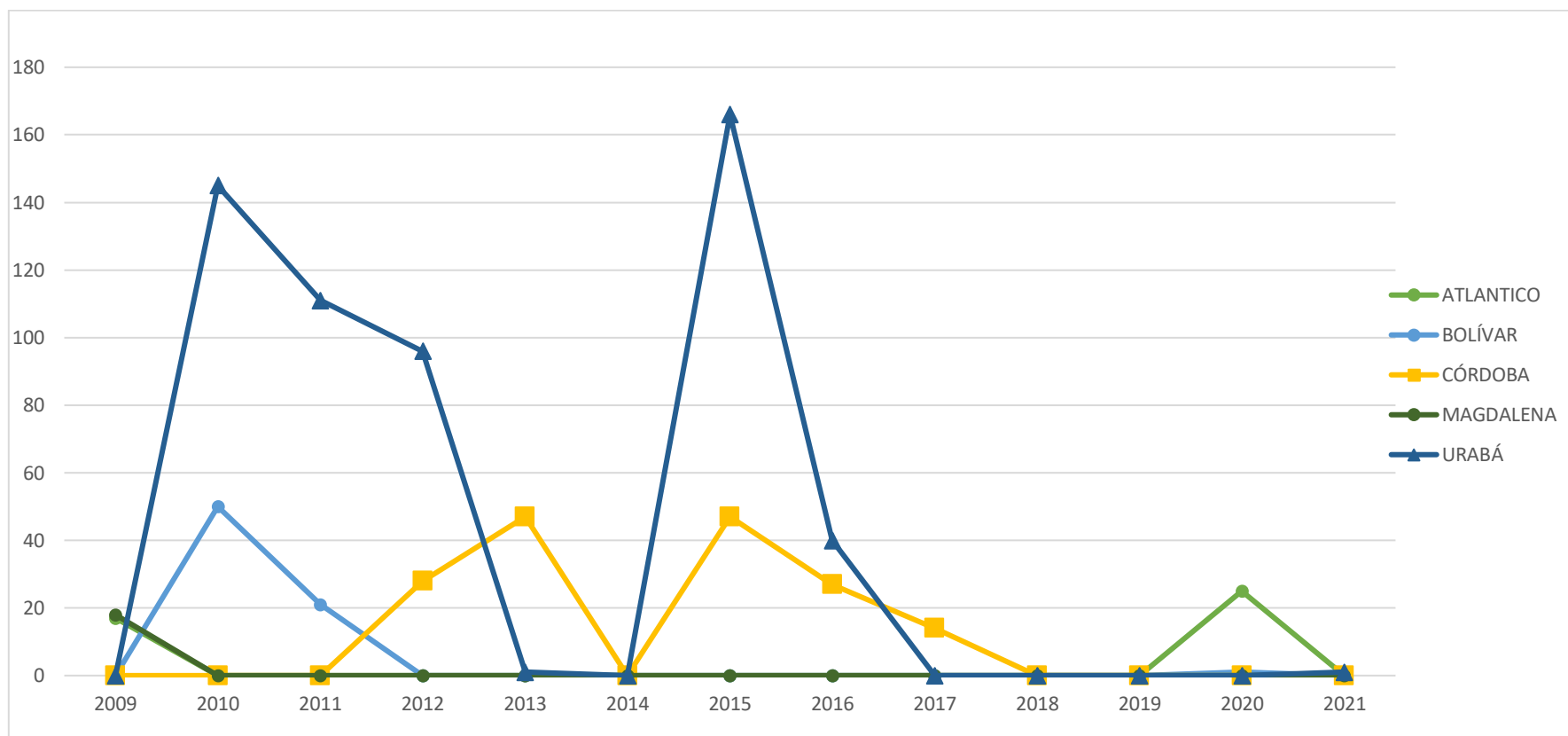
Gráfica 2. Número de casos de leptospirosis según el Departamento. El mayor número de casos se presentó en departamentos de Córdoba y la subregión de Urabá. Estos departamentos se caracterizan por poseer los mayores números de casos de infección en la recolección, lo cual difiere mucho con los resultados presentados por el SIVIGILA, incluso aunque se trata de departamentos vecinos que comparten no solo características climáticas, sino también sociodemográficas.



Fuente: Elaboración propia.

Los artículos muestran un total de 855 casos en todos los departamentos de la región. En la Gráfica 2 se puede apreciar la proporción de casos según el departamento, siendo Urabá el departamento con más casos registrados en todos los años de estudio con 560 casos, seguido por Córdoba con un total de 163 casos. La distribución de casos por año estudiado teniendo en cuenta cada departamento se analiza en la Gráfica 3, en el cual se evidencia la siguiente proporción: Urabá 560 casos (67,4%), Córdoba 163 casos (19,6%), Bolívar 72 casos (8,6%), Atlántico 17 casos (2,0%), Magdalena 18 casos (2,1%),

Gráfica 3. Casos confirmados de Leptospirrosis recolectados de artículos originales publicados en las diferentes bases de datos de interés entre los años 2009-2021.

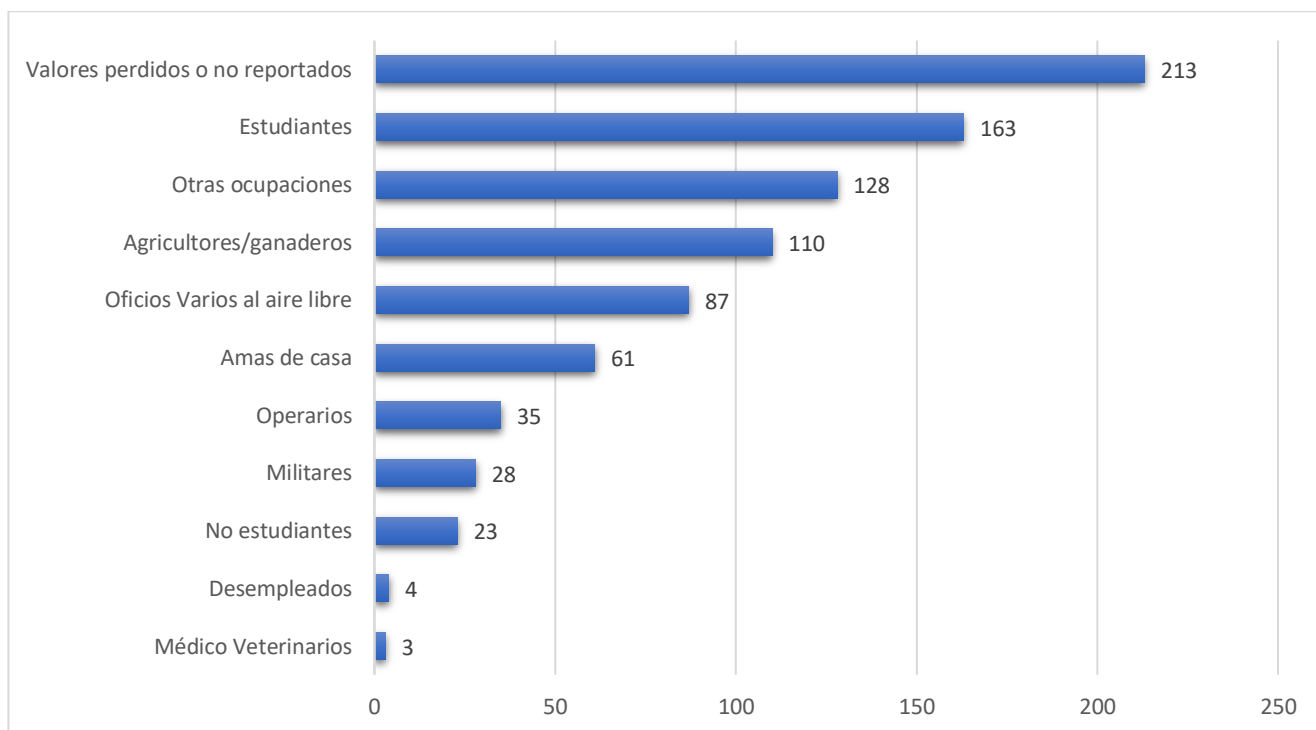


Fuente: Elaboración propia.

7.3.1.1. Ocupación de pacientes positivos

Teniendo en cuenta la información recolectada, mediante la gráfica 4 se puede apreciar las diferentes ocupaciones reportadas y no reportadas de los casos confirmados de leptospirosis. La gráfica muestra una mayor proporción de valores perdidos o no reportados en los estudios (25,6%), sin embargo, se muestra también una gran proporción de estudiantes el cual se ve reflejado en las edades más predominantes de los casos presentados a lo largo del periodo de estudio (Ver Tabla 4) el cual representa un 19,3% de la población total.

Gráfica 4. Ocupaciones más comúnmente reportadas en los artículos originales.



Fuente: Elaboración propia.

7.3.1.2. Edad y Género.

Mediante la tabla 4 se considera la distribución de dos variables y la correspondiente tabla de contingencia de los casos de leptospirosis reportados en los artículos, en el cual se considera la relación con respecto a la edad y el sexo donde:

- X= es la edad del individuo
- Y= es el sexo del individuo

Table 4. Tabla de contingencia de edades según el sexo reportados en los artículos originales. En la tabla se puede apreciar los diferentes rangos de edades, en el cual se muestran la distribución de los rangos según el sexo, siendo el sexo masculino más predominante en pacientes jóvenes entre los 18 y 65 años el cual representa un 45,5% de la población total de casos. En segundo lugar, se encuentra el sexo femenino entre los 18 y 65 años representando un 27% de los casos totales reportados en los artículos. Se observa además que un 12% de la población reportada corresponde a hombres y mujeres menores de 18 años lo cual coincide con las ocupaciones más reportadas de los casos positivos de leptospirosis.

GÉNERO EDAD	MASCULINO	FEMENINO	NO REPORTADO	TOTAL
Menor a 5 años	1	0	0	1
Entre 5 años y 17 años	75	27	0	102
Entre 18 años y 65 años	389	230	0	619
Mayor a 65 años	0	0	0	0
No reportado	42	5	86	133
Total	507	262	86	855

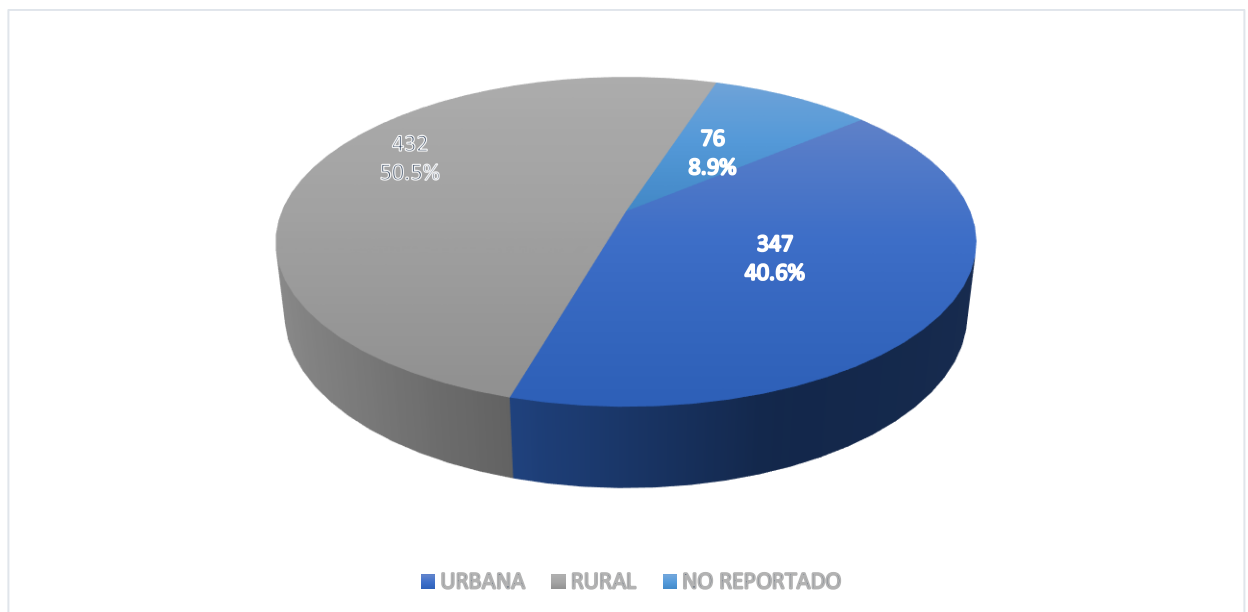
Fuente: Elaboración propia.

La tabla 4 nos permite analizar que de las 619 personas entre los 18 y los 65 años, 389 son del sexo masculino, lo que corresponde a un 45,5% de la población reportada. con leptospirosis, y el sexo femenino un 27%. De los 102 casos de leptospirosis reportados en menores de edad, 75 son del sexo masculino, lo cual muestra que la población infantil no está exenta de adquirir leptospirosis. Además, de los 133 casos no reportados 86 de ellos no reportaron ni sexo ni edad del individuo. Por otra parte, no se reportaron en los artículos casos de leptospirosis en adultos mayores de 65 años.

7.3.1.3. Características de vivienda de los casos confirmados

La Gráfica 5 muestra la proporción de casos según la característica de vivienda. Siendo los casos de tipo rural los más predominantes en el estudio, sin embargo, los casos a nivel urbano tuvieron una proporción significativa teniendo en cuenta lo descrito en las literaturas. Los casos rurales corresponden a un 52,0% y los casos urbanos corresponden a un 38,9%, sin embargo, se debe tener en cuenta que se tuvo un porcentaje significativo no reportados de esta información (9,1%).

Gráfica 5. Distribución de casos según el tipo de vivienda reportada en los artículos originales estudiados, siendo los casos rurales los más predominantes en los estudios.



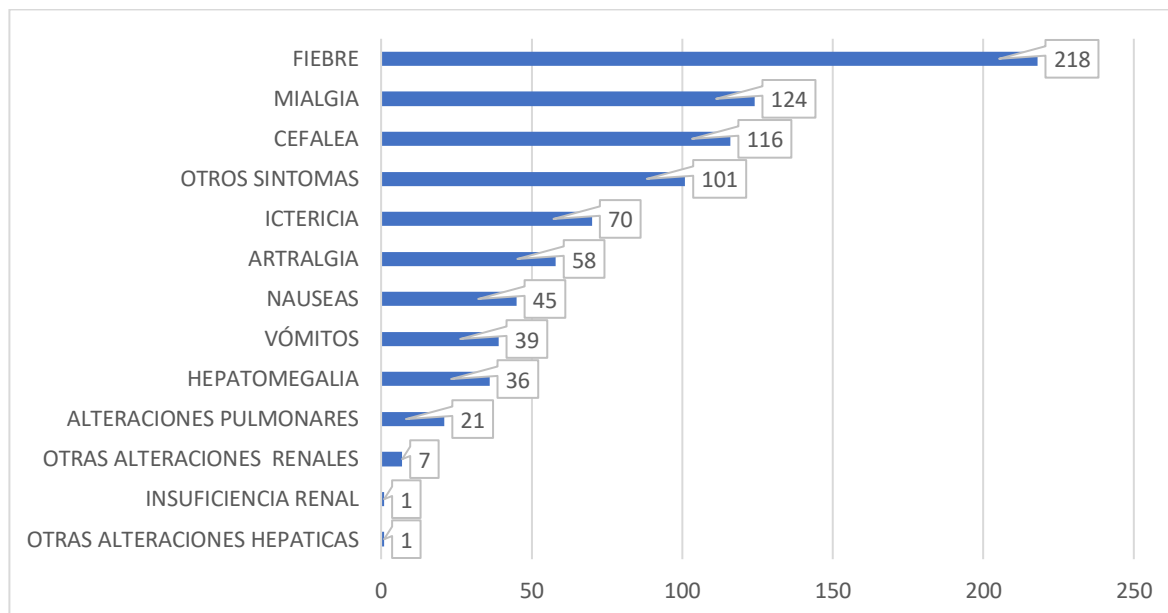
Fuente: Elaboración propia.

7.3.2. Sintomatologías presentadas en los casos confirmados en artículos originales de leptospirosis en el periodo de estudio.

Dentro de los artículos estudiados en el periodo comprendido del 2009-2021 se puede observar sintomatologías comunes en pacientes leves, moderados y severos. La Gráfica 6 muestra la distribución de los casos que presentaron los pacientes positivos con *Leptospira*, siendo más predominante síntomas tales como fiebres (26,2%), mialgias (14,9%), cefaleas (13,9%), ictericia (8,4%), artralgias (6,9%), náuseas (5,4%), vómitos (4,6%), hepatomegalia (4,6%), entre otros síntomas reportados (12,1%). Otros síntomas reportados no tan comunes fueron las alteraciones pulmonares, insuficiencia y otras alteraciones renales y hepáticas, síntomas que correspondieron a casos severos de leptospirosis. La mayoría de los síntomas de la leptospirosis pueden confundirse con otras enfermedades tales como el

dengue, la brucelosis, rickettsiosis etc., por lo que el diagnóstico tardío puede generar el desarrollo de alteraciones hepáticas, renales e incluso cardíacas en los peores casos

Gráfica 6. Síntomas más frecuentes presentados en pacientes positivos para leptospirosis.

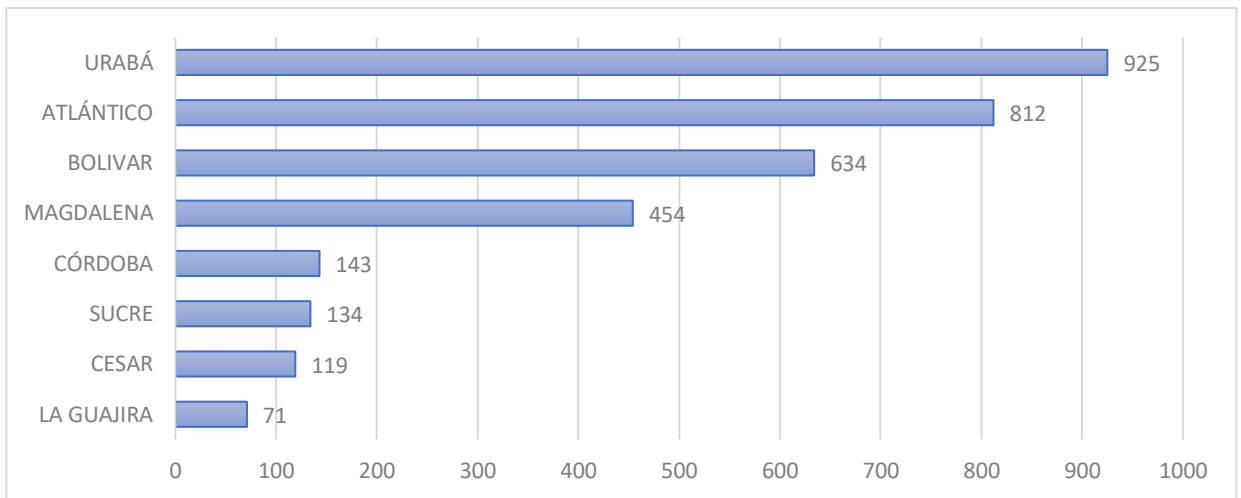


Fuente: Elaboración propia.

7.4. CASOS CONFIRMADOS REPORTADOS EN EL SIVIGILA ENTRE LOS AÑOS 2009 Y 2021.

Teniendo en cuenta los datos publicados en el portal SIVIGILA en los años de estudio comprendidos entre 2009 y 2021 se obtienen 3.279 casos confirmados (Gráfica 7) en toda la región caribe correspondiente a los siguientes municipios:

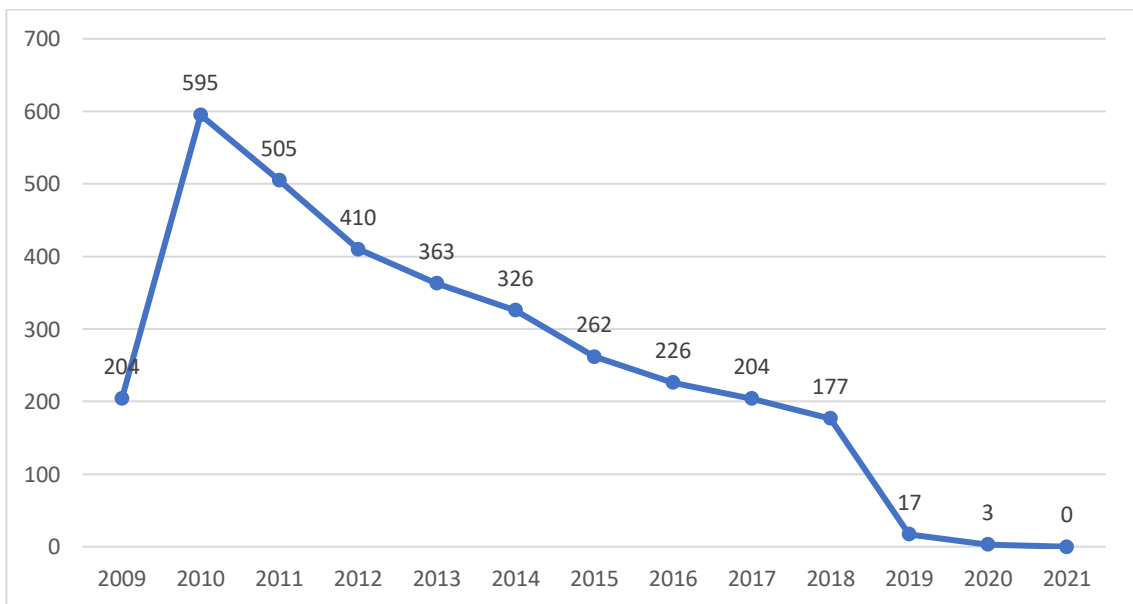
Gráfica 7. Proporción de casos confirmados reportados en el SIVIGILA entre el 2009-2021 de todos los departamentos de la región caribe colombiano.



Fuente: SIVIGILA

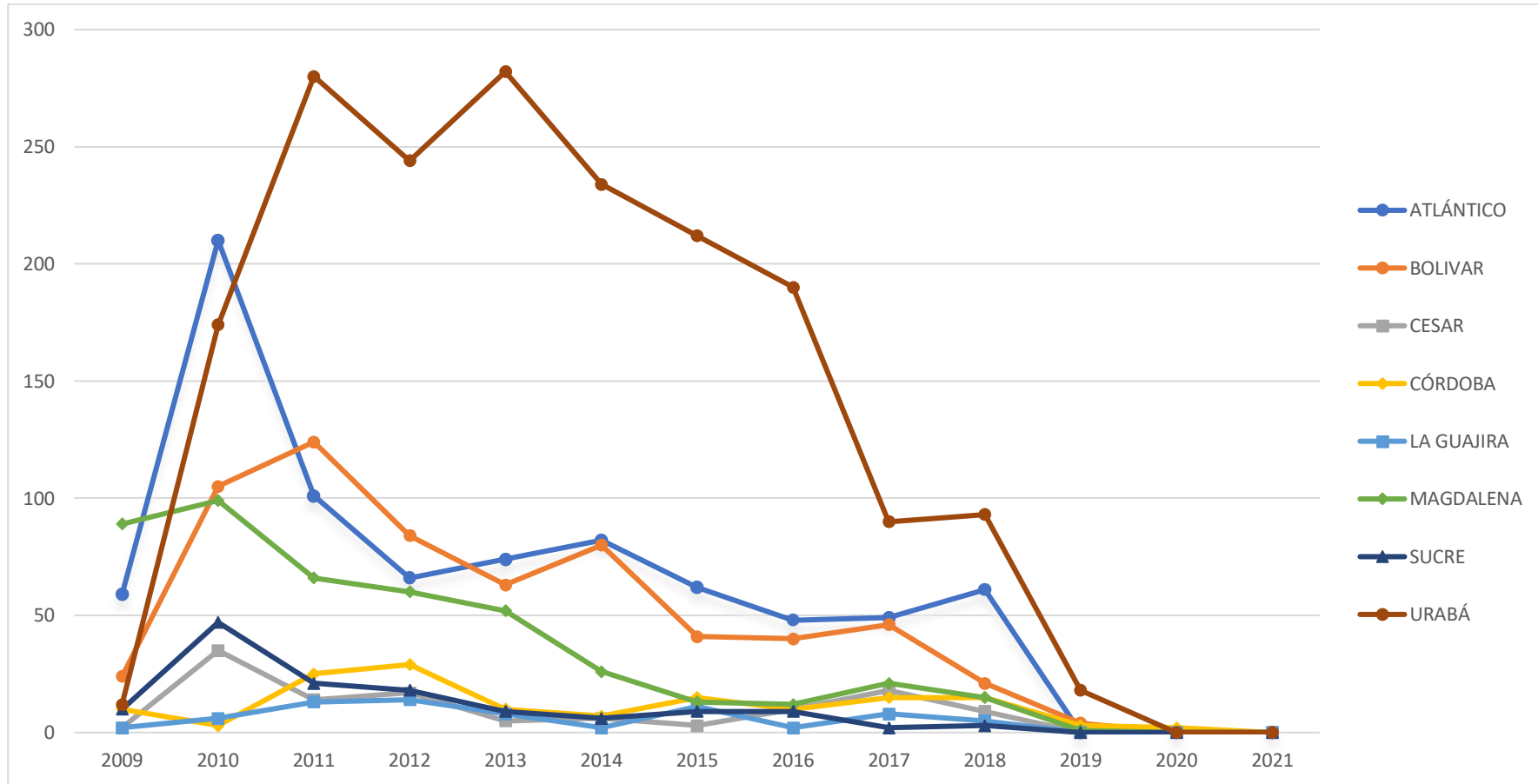
Además, podemos evidenciar los números de casos presentados por año de estudio (Gráfica 8 y 9).

Gráfica 8. Distribución de casos por años en la región caribe colombiana.



Fuente: SIVIGILA

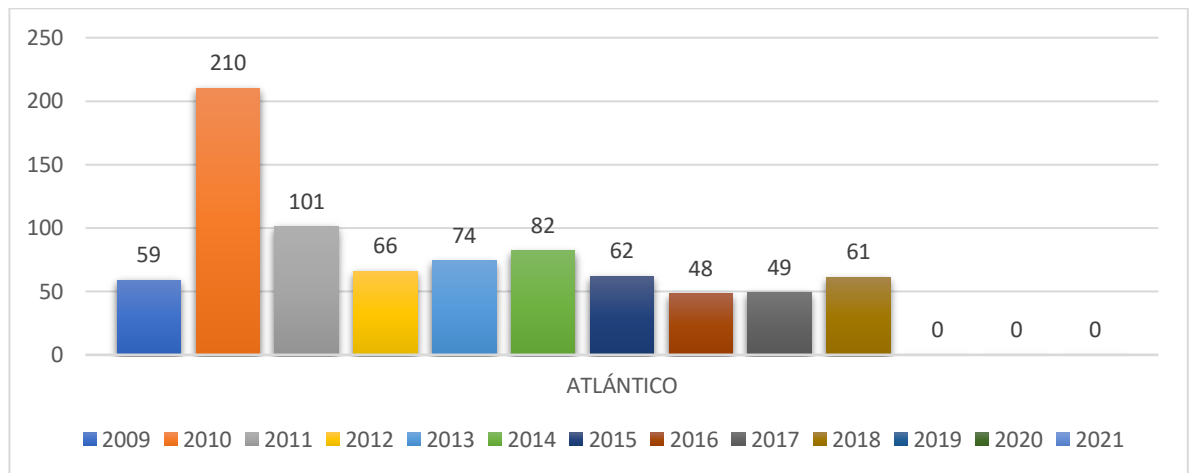
Gráfica 9. En el gráfico se muestra la distribución de casos por departamento según el año de estudio. Se puede visualizar que las regiones de Urabá, Atlántico y Bolívar son los departamentos que encabezan los casos de leptospirosis en la región siendo los años con más casos de infección 2010, 2011, 2012 y 2013.



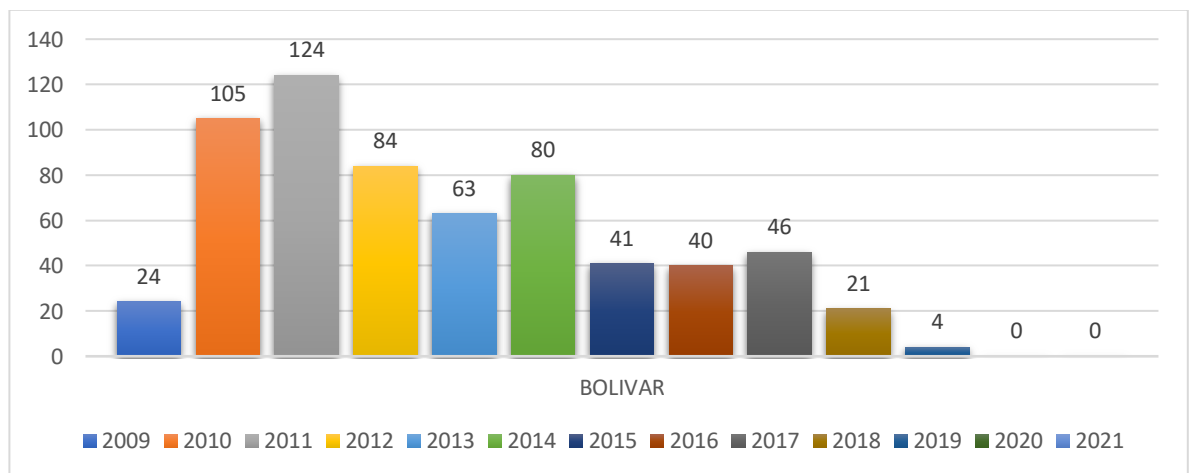
Fuente: SIVIGILA.

El número de casos según la región, teniendo en cuenta los años de estudio se muestran en las Gráficas 10-17. En el cual los años que presentó el mayor número de casos fuer 2010 con 592 casos en total y 2011 con 504 casos. Sin embargo, también se observa que a partir del 2019 el número de casos reportados no supera los 20 casos en toda la región.

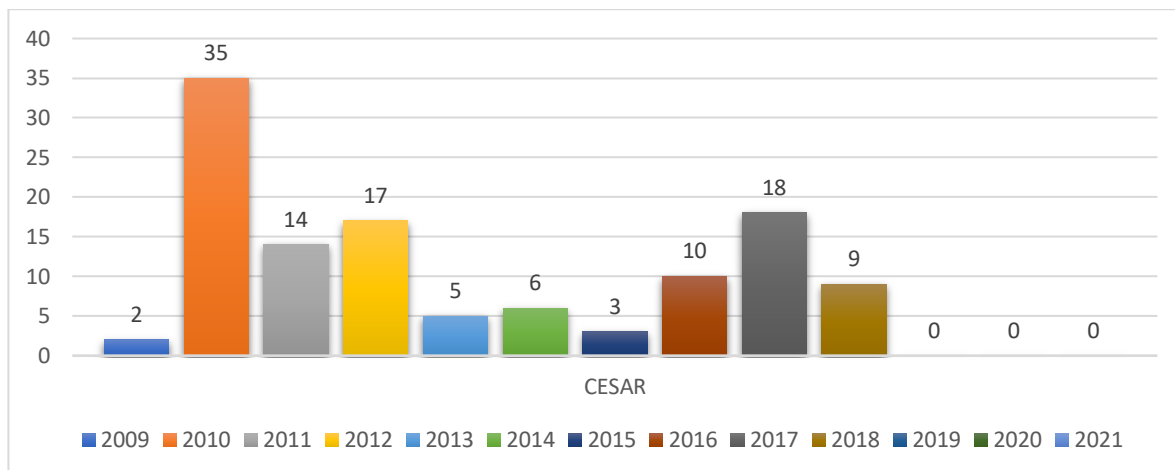
Gráfica 10. Casos totales en el departamento del Atlántico por año.



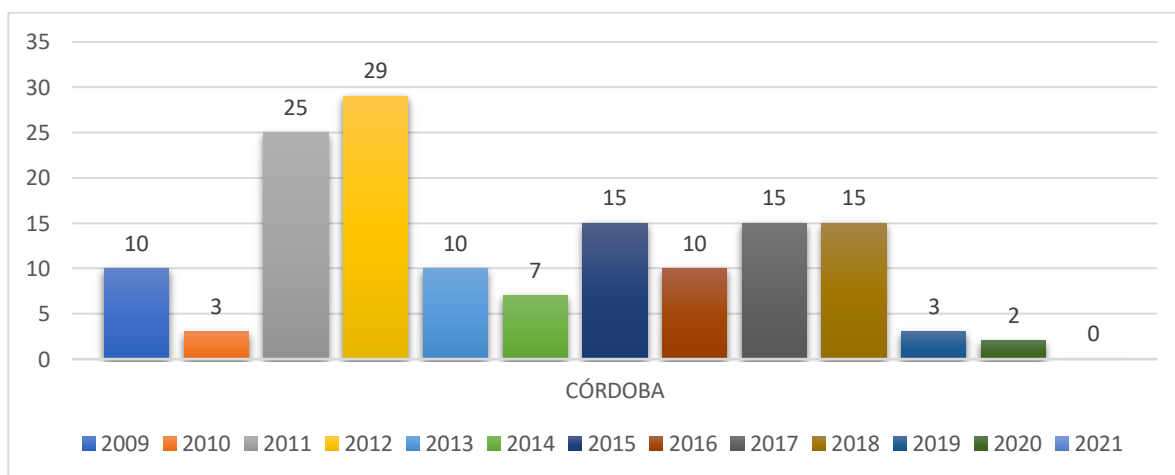
Gráfica 11. Casos totales en el departamento del Bolívar por año.



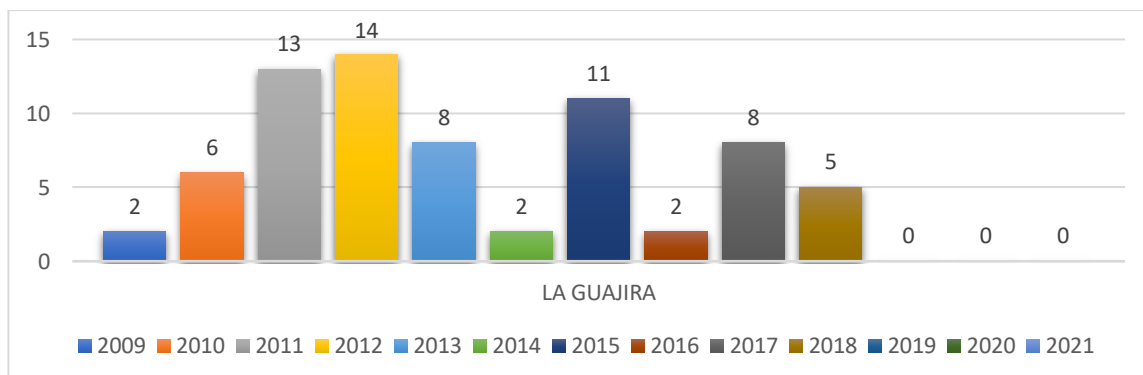
Gráfica 12. Casos totales en el departamento del Cesar por año.



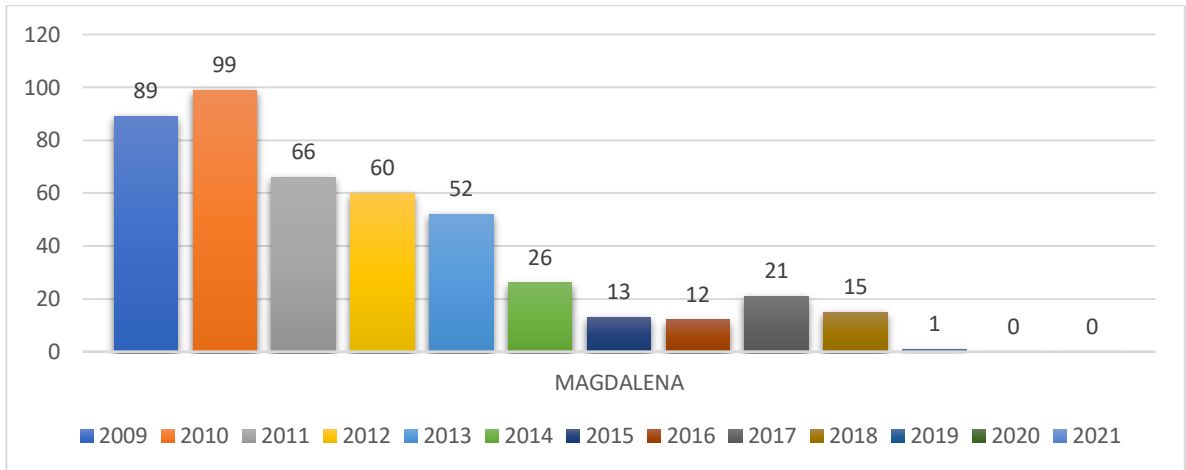
Gráfica 13. Casos totales en el departamento de Córdoba por año.



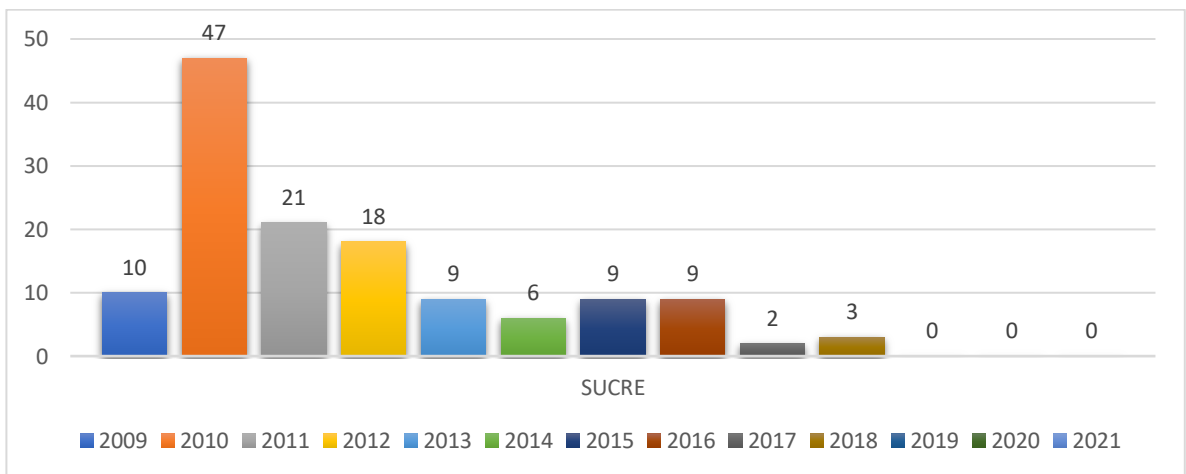
Gráfica 14. Casos totales en el departamento de la Guajira por año.



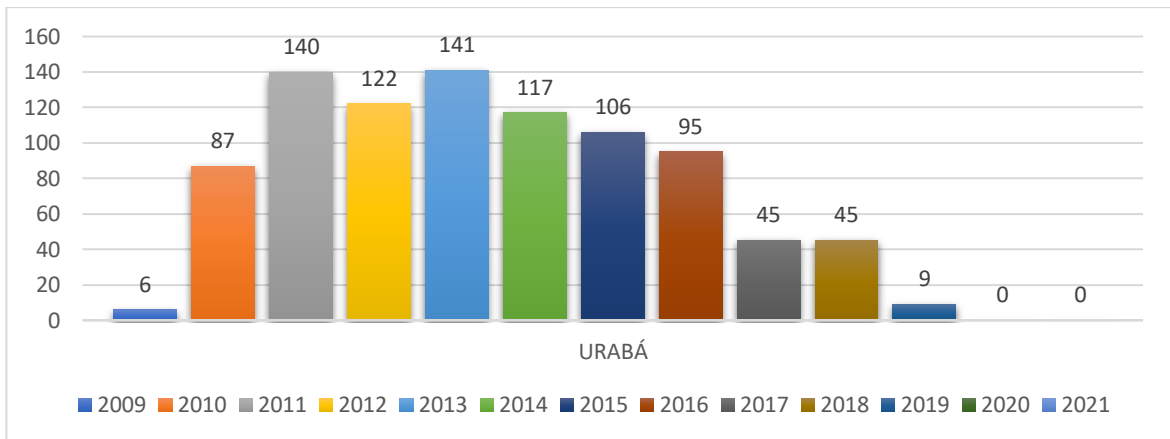
Gráfica 15. Casos totales en el departamento del Magdalena por año.



Gráfica 16. Casos totales en el departamento del Atlántico por año.



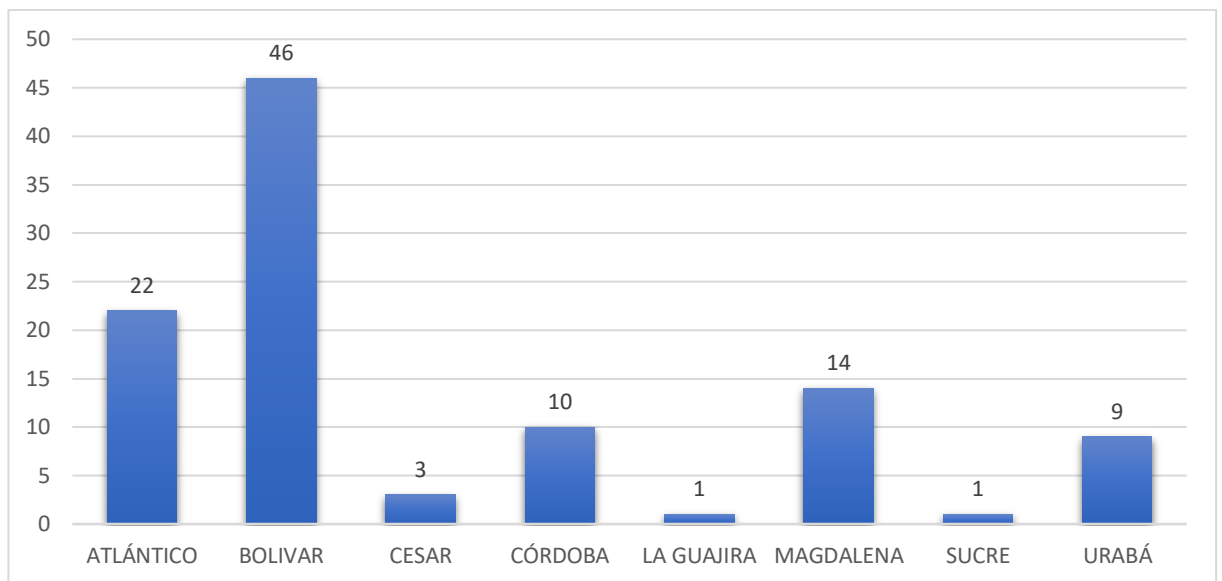
Gráfica 17. Casos totales en la sub-región de Urabá por año.



7.4.1. REPORTE DE MUERTES Y TASAS DE LETALIDAD DE CASOS PUBLICADOS POR SIVIGILA

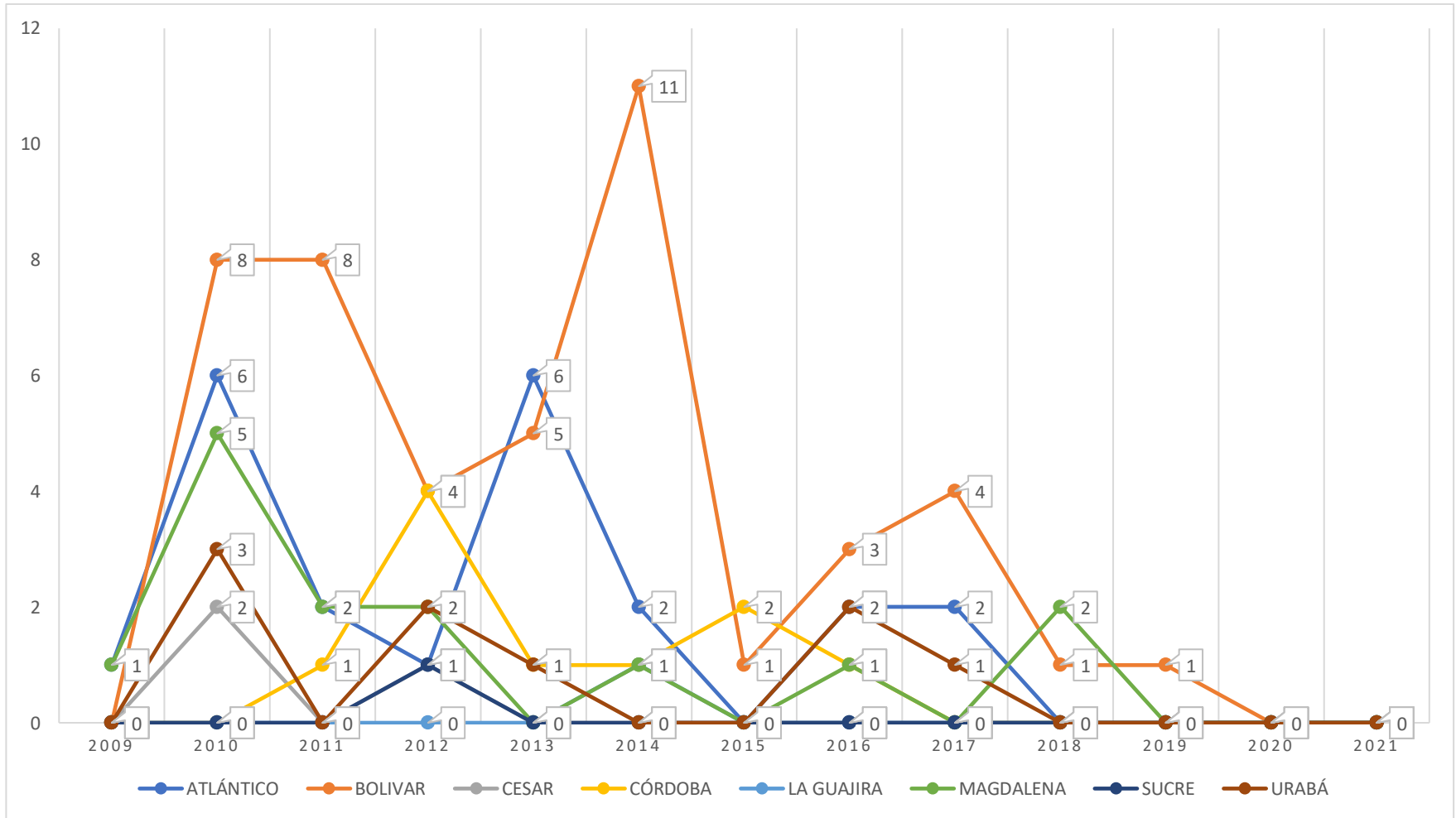
Según la información reportada por el portal SIVIGILA, en el gráfico 18 se muestra el número de muertes reportada durante los años de estudio según los departamentos de la región caribe colombiana.

Gráfica 18. Número de muertes reportadas en el SIVIGILA de casos de leptospirosis por departamento durante los años 2009 a 2021.



Las muertes reportadas en el SIVIGILA corresponden a diferentes muertes a lo largo de todo el periodo de estudio. Las Gráfica 19 muestra el número de muertes causadas por leptospirosis por cada departamento.

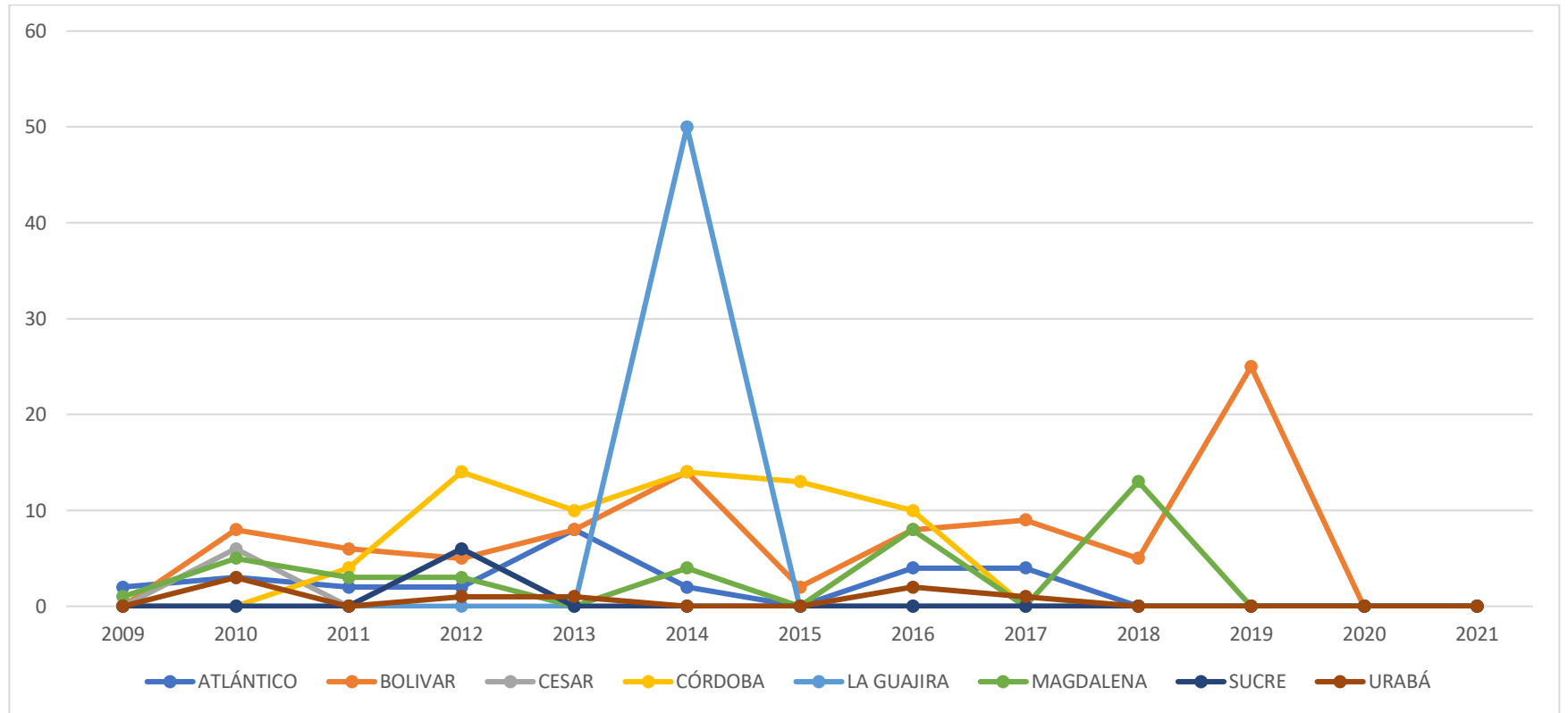
Gráfica 19. Número de muertes por leptospirosis en los diferentes departamentos por año según el SIVIGILA en la región caribe colombiana.



Fuente: SIVIGILA.

Así mismo, se muestran los diferentes porcentajes de letalidad por año y por Departamento en las Gráfica 20. Se puede observar que el departamento con la mayor tasa de letalidad en el periodo de estudio fue el departamento de Bolívar.

Gráfica 20. Porcentaje de letalidad de la leptospirosis en el caribe colombiano según informes del SIVIGILA

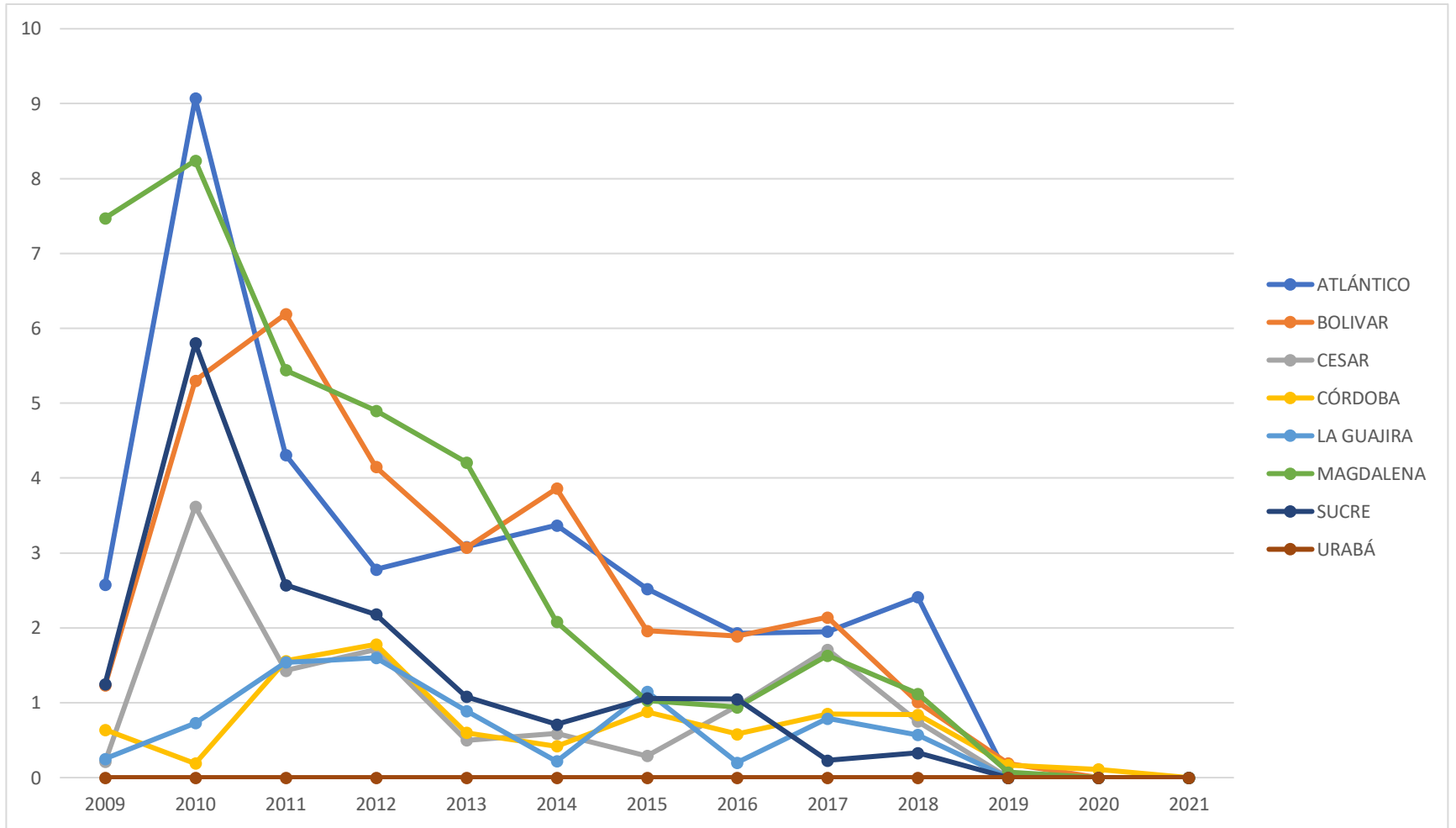


Fuente: SIVIGILA

7.5. INCIDENCIA

Se realiza una recolección de los datos de las diferentes incidencias que reporta la plataforma del SIVIGILA presentadas por departamento dentro del periodo de estudio, los cuales se muestran en la gráfica 21.

Gráfica 21. Incidencia de la leptospirosis por cada 100.000 habitantes de acuerdo con los reportes del SIVIGILA en la región caribe colombiana.



Fuente: SIVIGILA.

7.6. Edad y Género.

Mediante la Tabla 5 se considera la distribución de dos variables y la correspondiente tabla de contingencia de los casos de leptospirosis reportados en el SIVIGILA, en el cual se considera la relación con respecto a la edad y el sexo donde:

- X= es la edad del individuo
- Y= es el sexo del individuo.

Table 5. Tabla de contingencia de edades según el sexo reportados en los artículos originales. En la tabla se puede apreciar los diferentes rangos de edades en el cual se muestran la distribución de los rangos de edad según el sexo, siendo el sexo masculino más predominante en pacientes jóvenes entre los 18 y 65 años. Al comparar esta tabla con la Tabla 4, podemos apreciar que, si bien la cantidad total de casos es totalmente diferente (850 casos totales tomados del estudio de diferentes artículos originales, y 3285 casos reportados como confirmados según el SIVIGILA) entre los casos reportados entre el SIVIGILA y los artículos originales, en ambas fuentes los casos positivos son más recurrentes en adultos entre los 18 hasta los 65 años del género masculino.

GÉNERO EDAD	MASCULINO	FEMENINO	NO REPORTADO	TOTAL
< 5 años	77	67	0	144
Entre 5 años y 17 años	607	228	0	835
Entre 18 años y 65 años	1454	634	0	2088
Mayor a 65 años	124	94	0	218
No reportado	0	0	0	0
Total	2262	1023	0	3285

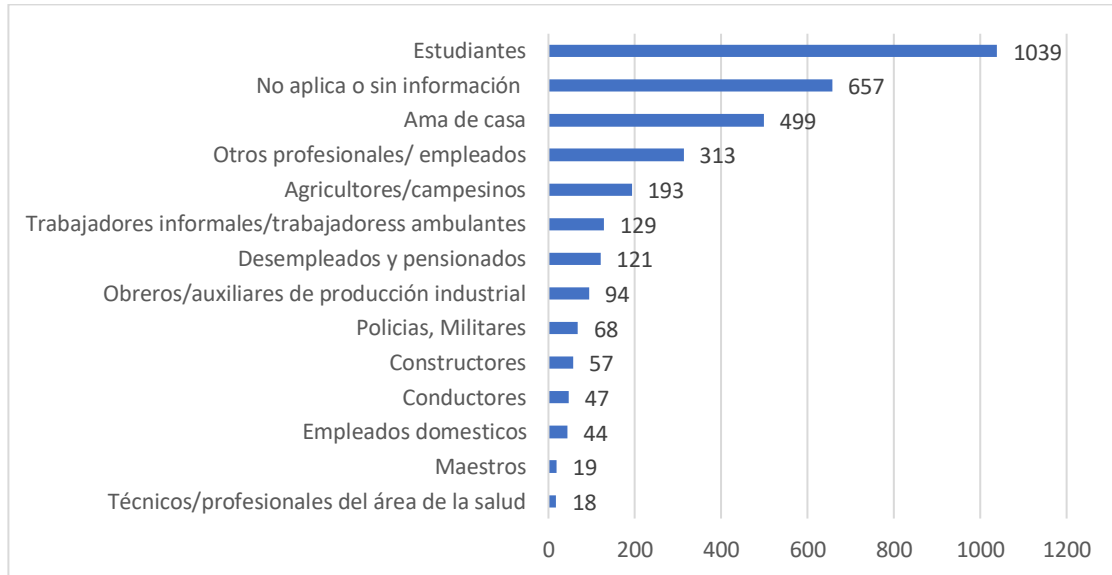
Fuente: Elaboración propia

Al analizar la tabla de contingencia se puede observar la distribución de edades y géneros que se presentan según los casos confirmados por el SIVIGILA en los años de estudio. En la tabla 5 se muestra que de 2088 individuos jóvenes entre los 18 y 65 años 1454 pertenecen al sexo masculino y fueron la población más predominante entre los casos confirmados, correspondiendo así el 44,26% de los casos confirmados por el SIVIGILA. Las mujeres, en cambio, representa un 19,3% de los casos reportados. Así mismo, de 3285 casos totales reportados en el SIVIGILA, 835 corresponden a menores de edad, y de los 3285 casos, 144 se reportaron en menores de 5 años.

7.7. OCUPACIÓN.

Mediante la gráfica 22 se puede observar las diferentes ocupaciones más reportadas en los diferentes años de estudio según los Microdatos presentados por el SIVIGILA. Se evidencia que un porcentaje elevado (19,9% de los casos) en los cuales no se reporta la ocupación de los pacientes que presentan la enfermedad, además de evidenciar la notificación de más del 30% de pacientes cuya ocupación es de Estudiante.

Gráfica 22. Ocupaciones más comunes en pacientes reportados con Leptospirosis por el SIVIGILA, se observa que la mayor parte de los pacientes reportados tenían por ocupación ser estudiantes, amas de casa y empleados. Sin embargo, un gran porcentaje de esta población reportada no presentó notificación de la ocupación a la que se dedica.

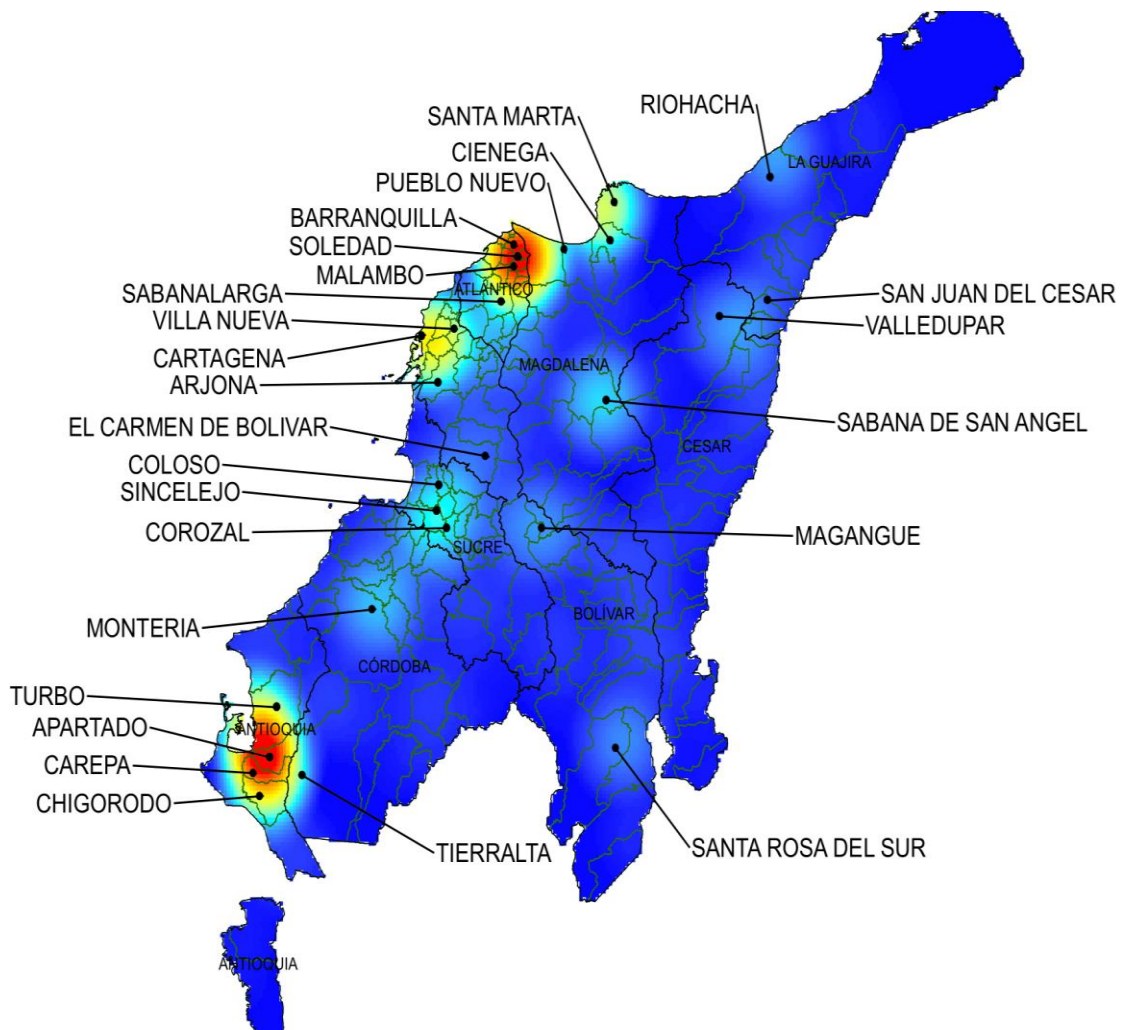


Fuente: SIVIGILA.

7.8. MAPA DE DISTRIBUCIÓN.

Basado en los resultados obtenidos a partir de los reportes de casos en el SIVIGILA, estos fueron georeferenciados mediante un mapa de la región Caribe Colombiana, como se muestra en la Figura 9.

Figure 9. Mapa de calor con la distribución de casos de leptospirosis en el caribe colombiano durante el periodo 2009-2021.



Fuente: Elaboración propia.

8. DISCUSIÓN.

La mayoría de los artículos revisados en el presente estudio corresponden a reporte de caso, se evidencia una diversidad de síntomas presentados lo cual puede ser una dificultad en gran medida el diagnóstico de la leptospirosis. Además, se evidenció la gran influencia

que tienen los diferentes factores sociodemográficos y ambientales en la frecuencia de aparición y la presentación de la enfermedad.

8.1. PROPORCIÓN Y PREVALENCIA DE LA LEPTOSPIROSIS EN EL CARIBE COLOMBIANO ENTRE LOS AÑOS 2009-2021.

Al analizar los resultados referentes a la proporción de casos reportados en los artículos revisados durante el periodo de estudio, se observó que los años donde se documentaron más casos de leptospirosis fueron el 2015, con 213 casos (24,9%), seguido del año 2010 con 195 casos (22,8%) los departamentos que presentan mayores números de casos reportados según los artículos revisados fueron Urabá y Córdoba tal como se muestra en la gráfica 1 y 2. La tendencia de reportes en la literatura es muy variable, de acuerdo con la Gráfica 3 se observa, por ejemplo, los resultados de la subregión de Urabá. Esta gráfica muestra que el número de casos reportados de leptospirosis en el 2010 y el 2015 son las más altas, siendo la subregión de Urabá con más casos de leptospirosis documentados a lo largo de este periodo de estudio. De igual forma, Córdoba también presenta una tendencia de casos variables, siendo la mayor cantidad de casos presentados en el 2013 y 2015. Es importante resaltar que estos departamentos tienen características sociodemográficas muy similares debido a su proximidad geográfica y su cultura mayoritariamente compartida. Estas son zonas de la región cuya actividad económica principal es la ganadería y la agricultura, siendo el Urabá una subregión dedicada principalmente al cultivo de banano. Las fuentes de riesgo de leptospirosis de estas dos zonas de la región sugieren que pueden estar relacionadas mayoritariamente con el tipo de actividad económica y por lo tanto la forma de vida de los habitantes de estas regiones. Sin embargo, si se analiza la gráfica 4 podemos visualizar las diferentes ocupaciones de los pacientes diagnosticados con leptospirosis. Si bien el porcentaje de valores perdidos o no

reportados en los diferentes artículos analizados es alto (25,6%), podemos observar que las ocupaciones mayoritariamente reportadas en los diferentes casos son los estudiantes, seguidos de agricultores, otros trabajadores (como maestros, por ejemplo) y amas de casa. Estos datos son coherentes con los resultados de edad de la población reportada (Tabla 4) ya que las edades más predominantes en estos estudios son entre los 18 y los 65 años, siendo el segundo rango más predominante niños y adolescentes entre los 5 y los 17 años del sexo masculino. Lo anterior sugiere una visión mucho más amplia acerca de las características que tienen la población en riesgo de contraer leptospirosis y, de hecho, difiere en algún modo con las características documentadas en diferentes artículos donde se toma la leptospirosis sólo como una enfermedad ocupacional que sólo afecta a hombres empleados jóvenes (160,161). Una variable importante que se debe analizar es la distribución de casos según la zona de vivienda de la población, siendo las zonas rurales las más predominantes (Gráfica 5). No obstante, la proporción de casos en áreas urbanas no son pocas, sino que corresponden al 40% de los casos documentados en las diferentes bases de datos. Es decir, la probabilidad de contraer leptospirosis no está focalizada en las poblaciones rurales por su estrecha relación con animales de granja, sino que las variables asociadas al riesgo son mucho más complejas y variables, lo cual está estrechamente relacionados al entorno medioambiental y a condiciones socioeconómicas (162). La gráfica 7 nos muestra las sintomatologías más reportadas en la literatura, siendo los síntomas como fiebre, mialgias, cefaleas, ictericia, artralgias náuseas y vómitos las más comunes dentro de la población, sin embargo, en menor medida se presentaron alteraciones pulmonares, hepáticas y renales, los cuales correspondían a casos graves reportados en los artículos. Esta información nos permite visualizar que la sintomatología presentada de personas que han adquirido la leptospirosis no es diferente a otras enfermedades tropicales endémicas, lo cual hace bastante difícil el temprano diagnóstico y diferenciación con otras

enfermedades febriles. Es común que cuando se presenta el diagnóstico correcto, el paciente ya posee alteraciones características de la enfermedad de Weil.

Por otra parte, si revisamos los datos de reportes en el SIVIGILA entre los años de estudio el panorama es de cierta forma diferente. Según los reportes del SIVIGILA los departamentos que han presentado mayor reporte de casos (Gráfica 7) ha sido la subregión de Urabá (925 casos), el departamento del Atlántico (812 casos), Bolívar, (634 casos) y Magdalena (454 casos); siendo los departamentos con menor proporción Córdoba (143 casos), sucre (134 casos), Cesar (119 casos) y La Guajira (71 casos). Estos resultados son en gran medida diferentes a los reportados en la literatura, ya que Córdoba en los reportes oficiales del SIVIGILA tiene significativamente menos casos que los documentados (19,6% de los casos reportados en la literatura frente a 4,34% de los casos reportados en el SIVIGILA). Además, si comparamos la gráfica 1 con la gráfica 8, observamos que en el año 2010 en ambos orígenes de datos se presentaron incrementos en los números de casos, reportándose en la gráfica 1 un total de 195 casos en toda la región y un total de 595 casos reportados por el SIVIGILA en la gráfica 8. Esto quiere decir que en el mismo año en el SIVIGILA se reportaron 305,1% casos más que los que se reportan en los diferentes artículos originales estudiados. Adicionalmente en la gráfica 1 existe aumento de casos en el año 2015, caso totalmente diferente si analizamos la gráfica 8, debido a que en esta tendencia no se observa un aumento en los casos, sino más bien, una tendencia hacia el decrecimiento.

Si analizamos el comportamiento a lo largo de los años de estudio de cada departamento de forma independiente (Gráfica 9), observamos que, para los departamentos de Atlántico, Magdalena, Sucre y Cesar el año con mayor número casos reportados fue en el 2010 junto con el Urabá, el cual presentó dos años con mayor número de casos a lo largo del período

de estudio, uno en el año del 2010 y otro en el 2013. Los casos reportados del departamento de Bolívar son bastante inconstantes a comparación de los demás departamentos, teniendo este departamento picos altos en 2010 y 2011, pero luego decreciendo el número de casos entre 2012 y 2013, para volver a incrementar en el 2014 y 2017. Este comportamiento es bastante interesante, ya que muestra un comportamiento no de decrecimiento sino más bien, en ciertos años el número de casos en este departamento aumenta. Este comportamiento puede estar relacionado no sólo a los factores de riesgo de exposición ambientales, sino también sociales y sociodemográficos, ya que Bolívar es uno de los departamentos con un alto índice de pobreza (48,5% índice de pobreza monetaria según el DANE) (161,163) lo cual puede estar relacionado directamente a condiciones de sanidad extremadamente precarias. Es decir, con respecto al índice de incidencia los años con mayor índice corresponden al año del 2010 respectivamente en los departamentos de Bolívar, Atlántico, Magdalena y la subregión del Urabá (Gráfica 21).

Por otro lado, la Guajira hasta el 2021 es el Departamento más pobre de Colombia, su economía se basa principalmente en el turismo y la ganadería, sin embargo, su población generalmente carece de saneamiento básico en la gran mayoría de sus municipios rurales y urbanos (161,164). Si comparamos los datos de los reportes del SIVIGILA (Gráfica 9) encontramos que La Guajira es el departamento con menos reportes de leptospirosis, ninguno de sus picos supera 30 casos en un año; además en la gráfica la tendencia se mantiene totalmente por debajo de 50 casos, siendo el pico más alto de estos reportes en el 2014 con sólo 14 casos confirmados. A partir del 2020 el SIVIGILA no reporta en estos departamentos de estudio más casos confirmados en sus microdatos. Este comportamiento, atípico si se compara con el comportamiento de las demás regiones pueden estar relacionadas con un subregistro en los reportes en la región, ya que existe

una relación sintomatológica con otras enfermedades (162), lo cual puede causar confusión al momento de realizar un diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Como se puede observar, los reportes de datos de letalidad de esta enfermedad son preocupantes, lo cual sugiere un problema de salud pública. Los resultados del SIVIGILA muestran que el departamento con más reporte de muertes a lo largo del periodo de estudio corresponde al Bolívar, aunque el Urabá fue la subregión con más casos reportados (con un total de 9 muertes en todo el periodo de estudio). Sin embargo, si analizamos los índices de letalidad, aunque el departamento de la Guajira tiene muy pocos casos reportados en los años de estudio, es uno de los departamentos con índice de letalidad más alta, ya que en el 2014 la letalidad alcanza un 50% de los casos reportados como positivos en ese año. Este resultado resulta alarmante ya que, si bien en este departamento se presenta una baja notificación de leptospirosis, que la letalidad de la enfermedad alcance el 50% sugiere medidas sanitarias poco efectivas, además de una baja eficacia en el diagnóstico temprano y la notificación. Esta diferencia entre la morbilidad y mortalidad entre estos departamentos puede deberse a la diferencia entre los índices de pobreza en estos departamentos y esta subregión (26,6% para la subregión de Urabá, 48,5% para el Bolívar y 67,4% para la Guajira según el DANE), (161,163) el porcentaje de indigencia y de pobreza en el Bolívar y la Guajira representa un problema social bastante importante en las cifras de los indicadores frente a los demás departamentos. En el departamento de la Guajira, no sólo las cifras de indigencia se suman a los factores de riesgo, sino la falta de alimento y la falta de acceso a agua potable sitúa a la población de este departamento como unas de las más riesgosas en la adquisición de leptospirosis. Además de las condiciones de saneamiento básico, la diferencia entre la eficiencia de los sistemas de salud en estas regiones corresponde a factores importantes al momento de diagnosticar y realizar un correcto tratamiento de la

enfermedad (157). Con respecto al régimen de EPS que reportó los casos no se tiene información suficiente por parte del SIVIGILA, por lo que no se puede determinar la cifra exacta de reportes de personas del régimen subsidiado y contributivo.

Al analizar la distribución de las edades y géneros de los casos reportados por el SIVIGILA, los hombres entre los 18 y los 65 años fueron quienes presentaron más casos en todo el periodo de estudio (Tabla 5). Este resultado es congruente con los obtenidos de los artículos originales; aunque la Leptospirosis ya no está concebida como una enfermedad ocupacional y sólo relacionada como enfermedad rural, sino que la proporción de casos entre las zonas rurales o urbanas no son tan diferentes. (Gráfica 5) (165). Los hombres jóvenes siguen siendo los más vulnerables de adquirir la enfermedad, seguido de las mujeres de este mismo rango de edad. Si bien no es la regla que para adquirir la leptospirosis que la persona vulnerable debe trabajar o tener contacto con ganado, el principal factor de riesgo para adquirir la enfermedad es la exposición a roedores u otros animales salvajes o domésticos, o en su caso, a su orina o heces, lo cual amplía mucho más los focos de infección los cuales pueden estar presentes en casas (debido a condiciones de vivienda precarias, hacinamiento, mala higiene, servicios de acueducto o aseo inexistentes, condiciones que se dan inclusive en las diferentes zonas urbanas de la región), colegios o lugares de trabajo, debido a la convivencia habitual con zonas de alto riesgo de infección. Este comportamiento explicaría el porqué del incremento de casos en las diferentes zonas urbanas de la región.

La ocupación de la población es otra variable que hay que tener en cuenta en nuestro análisis, tanto de los datos recolectados en los diferentes artículos originales (Gráfica 4) como de los datos reportados por el SIVIGILA (Gráfica 22). En ambos casos el porcentaje de datos perdidos o sin información es realmente considerable (20% para los datos

reportados en el SIVIGILA y 25,6% en los recolectados en artículos originales), ya que la pérdida o el no reporte de estos datos dificulta en gran medida los análisis poblacionales, con la finalidad de comprender el comportamiento de la enfermedad y de la población que la adquiere (166).

Sin embargo, es curioso que la ocupación que encabece el número de casos reportados en ambos orígenes de datos a lo largo del periodo de estudio son estudiantes, ya que esto puede indicar, como se dijo anteriormente, los contextos sociodemográficos y medioambientales en las zonas rurales y urbanas han cambiado drásticamente, y que la leptospirosis no es solamente una enfermedad que se presente en la población que vive en viviendas rurales sino que, en los lugares de vivienda, escuelas, universidades y/o sitios de trabajo se convierten en áreas cuyos ambientes pueden representar un foco de infección de leptospirosis (167). Una diferencia significativa entre la información de la Gráfica 4 y la Gráfica 22 es que en la primera las ocupaciones tales como empleados, agricultores/ganaderos, trabajadores al aire libre y amas de casa son las profesiones mayoritariamente reportadas en los diferentes artículos estudiados. En el caso de la información reportadas en el SIVIGILA las ocupaciones como amas de casa, empleados campesinos y trabajadores ambulantes son los más reportados en los casos de leptospirosis. Al analizar todas las diferentes ocupaciones reportadas, entendemos que el adquirir la infección no se está presentando en un ambiente laboral, sino que se puede presentar en las viviendas de la población, escuelas u otros lugares de estudio etc.

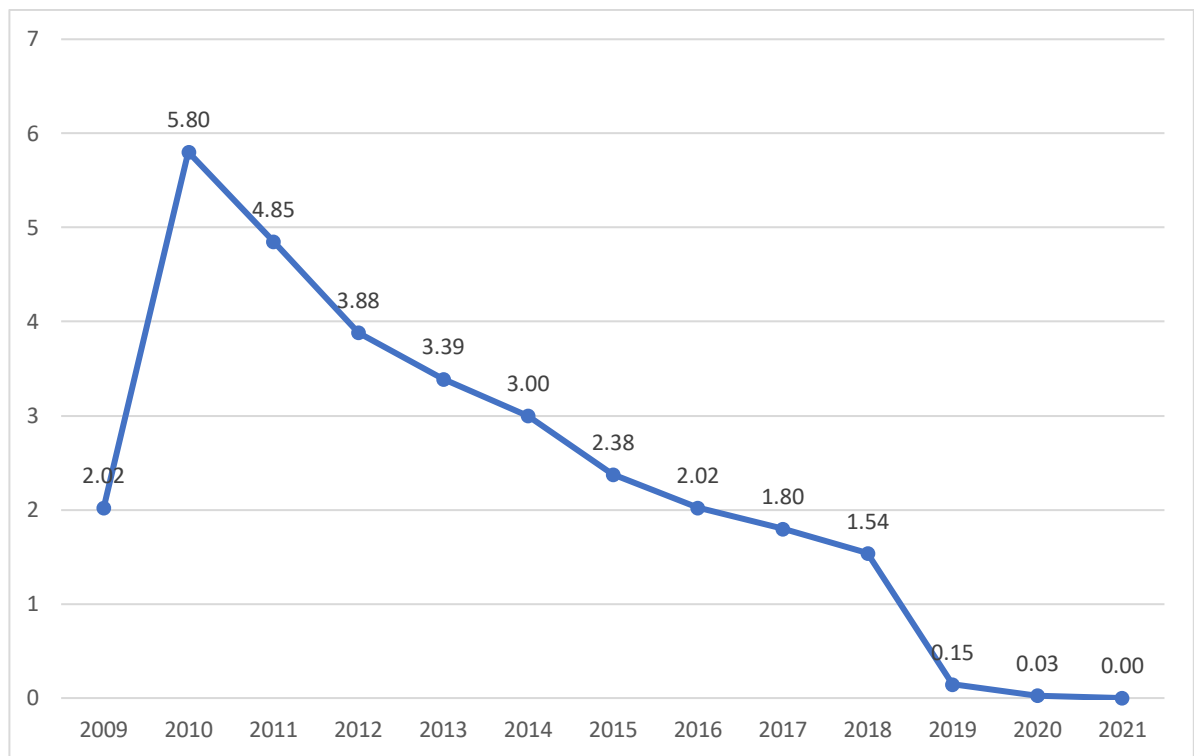
8.2. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES SOCIOECONÓMICOS Y MEDIOAMBIENTALES EN LA ADQUISICIÓN DE LA LEPTOSPIROSIS.

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica desatendida (168). La gran mayoría de reportes en Colombia se originan en el trópico y cuya incidencia es bastante preocupante

para la salud pública, no solamente por la dificultad en su diagnóstico, sino también en el impacto económico que esta enfermedad puede llegar a generar, en especial cuando los resultados de la gran mayoría de estudios arrojan que las poblaciones con más riesgo de adquirir la enfermedad son los jóvenes entre 18 años -65 años, tanto hombres como mujeres – mayoritariamente hombres- (167,168) . Esto es preocupante debido a que es una enfermedad que puede afectar mayoritariamente la economía de un país subdesarrollado (23).

Si observamos la incidencia de cada año por todos los departamentos de la región (gráfica 23) donde encontramos incidencias de 2,02 y 5,80 respectivamente para los años 2009 y 2010, es decir, se tuvo un aumento en la incidencia de 3,78 casos en un año por cada 100.000 habitantes según el número de casos reportados en el SIVIGILA. Debemos resaltar realmente la importancia de los registros, ya que, si bien nuestra población de casos reportados en la literatura corresponde a menos de 1.000 casos y en la plataforma del SIVIGILA más de 3.000 casos, hay algunos reportes de casos que en número son muy similares a lo recolectado en las bases de datos. Por ejemplo, en el 2015 se obtuvo para los reportes de los artículos (Gráfica 1) un total de 213 casos de todos los casos reportados en el periodo de estudio (es decir, esto representaría un 24,9% de la población) y de forma consecuente, en los reportes del SIVIGILA (Gráfica 8) se notifican para este mismo periodo de año 262 casos (es decir el 7,9% de los casos reportados en todo el período de estudio). Se resalta la importancia del adecuado registro de los casos, ya que de esta manera permitiría un mejor análisis epidemiológico de la enfermedad, así como también para conocer la eficacia y eficiencia de nuestro sistema de salud en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como de permitir un mejor análisis acerca de las posibles medidas de control a tomar para disminuir mortalidades y disminuir el subregistro (168).

Gráfica 23. Tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes según los casos reportados en el SIVIGILA en la región caribe colombiana. .

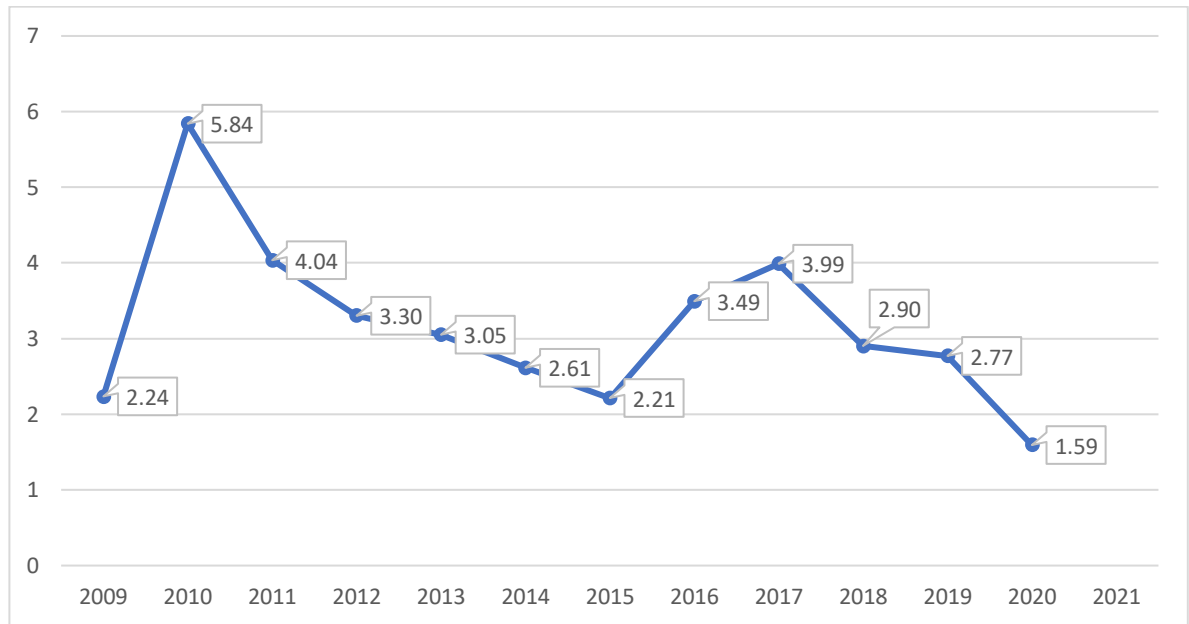


Fuente: SIVIGILA.

Es importante resaltar que el 2010 fue el año con más reportes de casos en todo el año de estudio en la gran mayoría de departamentos. Generalmente, los años que han atravesado el fenómeno del niño dejan muchísimas repercusiones no solamente sociales sino también en salud. Si analizamos por ejemplo los factores medioambientales, encontramos que en este mismo año se reportan más lluvias dentro del periodo de estudio (Gráfica 24), teniendo principalmente los meses de junio a agosto como los más lluviosos en este año, presentándose una precipitación acumulada de 5,8 mm. Esto refuerza más la evidencia de que la leptospirosis se incrementa mucho más en temporadas lluviosas (166), ya que se ha demostrado tener una estrecha relación con este tipo de fenómenos climáticos, ya que propicia los derrumbes y las inundaciones en hogares vulnerables, tanto en zonas rurales

como en urbanas. Con los fenómenos climáticos del niño se ha evidenciado el aumento de los casos de leptospirosis, ya que las condiciones climáticas (Temperaturas calidas y humedad) propician un aumento del riesgo de infección en población vulnerable (166,168).

Gráfica 24. Precipitación acumulada (mm) en la región del caribe colombiano por cada año de estudio.



Fuente: The POWER Project. NASA prediction of worldwide energy resoulces.

Este aumento de incidencia con las precipitaciones está dado debido a la acumulación de la orina ya que la *Leptospira* no solamente utiliza las ratas como reservorio, sino también animales domésticos. Parte del ciclo de vida de la leptospirosis son los recursos hídricos, ya que la bacteria puede sobrevivir largos periodos de tiempo en aguas estancadas (169). El riesgo de contagio en este tipo de situaciones es preocupante en la salud pública, sobre todo debido a la alta posibilidad de adquirir coinfecciones con otras enfermedades que camuflan los síntomas de la leptospirosis, haciendo mucho más difícil su diagnóstico (144). Esta información ambiental nos presenta una relación significativa entre la aparición de leptospirosis y las precipitaciones ambientales, el cual según los resultados de este estudio

están estrechamente relacionados (170). La información ha demostrado que las epidemias urbanas de leptospirosis incrementan con las épocas de lluvias (170); se ha documentado que en nuestra región la problemática de inundaciones en las épocas de fuertes inviernos ha sido siempre un foco no solo de emergencias ambientales sino también de emergencias sanitarias, debido a la gran cantidad de poblaciones afectadas cuyo riesgo de contagio incrementa debido a las condiciones sanitarias en las que conviven y al tiempo que permanecen damnificados (166,171).

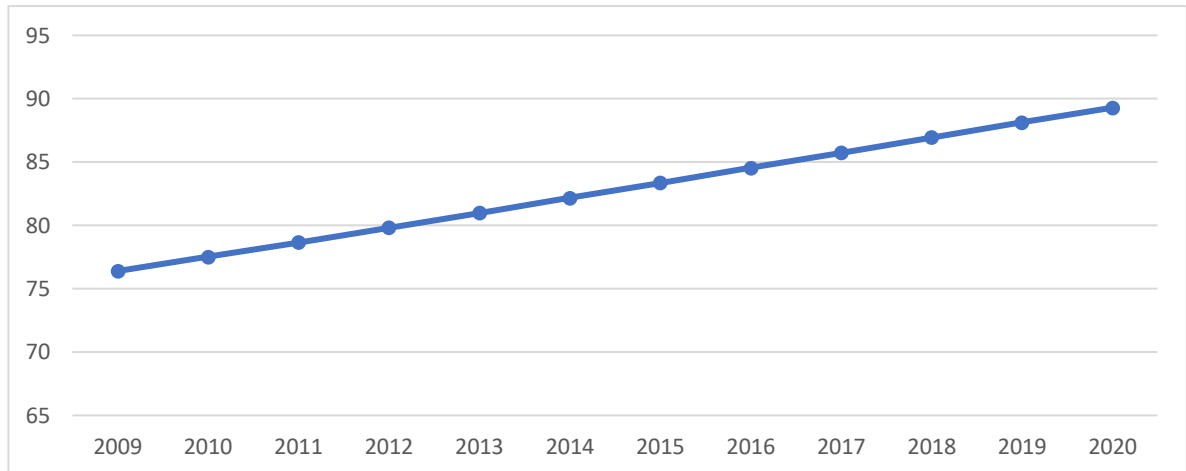
Una visión mucho más generalizada acerca de la incidencia de la leptospirosis en esta región es presentada en la Figura 9, en donde se observa la situación epidemiológica de la leptospirosis en la región caribe entre los años 2009 – 2021. En la figura, se evidencia en el mapa de calor diferentes puntos los cuales presentan desde una menor incidencia (en color azul) hasta los puntos geográficos que presentan mayor incidencia (en color rojo). Como se ha venido evidenciando anteriormente, los departamentos con más casos corresponden a la subregión del Urabá, concentrando los casos entre los municipios de Turbo, Apartadó, Carepa y Chigorodó; Atlántico. Concentrando los casos en Barranquilla, Soledad, Sabanalarga y Malambo; Bolívar concentrando los números de casos con Cartagena, Arjona, Villanueva, Magangué, Santa Rosa del Sur y Turbaná. De igual forma, otros departamentos cuya incidencia en nuestro estudio se determinó alta fue el Magdalena con Santa Marta y Ciénega, Pueblo Nuevo y Sabanas de San Angel.

Como se observa en el mapa y en los resultados del reporte de casos por parte del Sivigila, los casos en la Guajira y Córdoba tienen incidencias más bajas aun cuando Córdoba en nuestros resultados recopilados de artículos originales se obtuvo más de 100 casos en todos los años de estudio; e incluso el departamento de la Guajira, siendo el departamento más pobre de la región, se evidenciaron pocos reportes de casos en los microdatos del

SIVIGILA, destacando solo casos en Riohacha y San Juan del Cesar y en Córdoba destacando Montería y Tierra alta; Sincelejo y Cesar destacan con casos en los municipios de Coloso, Sincelejo, Corozal y Valledupar. Si analizamos la Figura 9, el mapa de calor muestra las zonas de mayor incidencia de acuerdo con la densidad poblacional de cada municipio, por lo que al momento de graficar los casos en el mapa se tiene en cuenta esta variable importante. Es decir, los departamentos con tasas más altas son departamentos densamente poblados. La región caribe cada año crece en términos de densidad poblacional, alcanzando en el 2021 aproximadamente 86,4 habitantes/km² (Gráfica 25); esto podría significar que, por ejemplo, en cada departamento en su cabecera municipal, la población tenga más facilidades en acceso a centros y servicios de salud. Cabe resaltar que este comportamiento en los diferentes departamentos está influenciado por determinantes de la salud tales como la etnia, clases sociales ocupaciones y educación, lo cual influye en gran medida como factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad (31,168).

Sin embargo, a pesar de estas características se puede observar que la incidencia es muy variable si lo comparamos con los resultados obtenidos de artículos originales. La leptospirosis es una enfermedad de obligatoria notificación, no obstante, se aprecia un subregistro de los datos debido a múltiples factores: registro incorrecto, lo cual brinda poca o nula información acerca de características epidemiológicas necesarias para realizar seguimiento, pérdida de datos, inespecificidad o ineficacia en diagnóstico de la enfermedad, dificultad para identificar enfermedad por los síntomas y similitud en la sintomatología entre otros factores, lo cual se traduce como todo un reto en la dinámica de entender la enfermedad, así como para vigilar y tomar decisiones en la salud pública (31).

Gráfica 25. Densidad poblacional de la Región Caribe desde el 2009 hasta el 2020. El eje Y corresponde a la densidad demográfica de la región en Km² y el eje x corresponde a los años de estudio. Esta figura muestra que el crecimiento poblacional de la región por cada año va incrementando, presentándose cada año de estudio una extensión de zonas mayormente pobladas. Esto puede ser un indicador de un problema social ya que una mayor densidad poblacional de una región podría reducir la calidad de vida de sus habitantes ya que se pueden presentar situaciones como escasez de recursos disponibles, incremento en el índice de pobreza, así como el hacinamiento. Estas son condiciones de vida que incrementan el riesgo de adquirir leptospirosis.



Según la literatura existente de la leptospirosis, la dinámica de trasmisión aún sigue siendo compleja. Sin bien el contacto con animales es uno de los factores más circunstanciales en la adquisición y trasmisión de la enfermedad, los factores socio-ecológicos juegan un papel muy importante en la trasmisión. Esta relación supone una red que vincula estos factores determinantes en la seropositividad de la leptospirosis, lo cual afecta la exposición de los individuos. Es decir, una familia que se encuentre en condiciones precarias de vivienda estará directa o indirectamente, propensa a adquirir Leptospirosis que una familia que conviva en condiciones ambientales y socioeconómicas mucho mejores.

Otro punto interesante es que, si analizamos los resultados de este estudio, podemos observar que en los departamentos más pobres de la región y los más densamente poblados los casos son mayores, pero en otras ciudades, como la Guajira, son prácticamente inexistentes. Si hablamos de problemas sociales y de pobreza, podría

inferirse que la Guajira, Córdoba, Sincelejo y el Urabá, departamentos que tienen un porcentaje de pobreza encabezando las listas del DANE, deben ser las regiones con más casos, cosa que se ve reflejada en el Urabá, pero no en Sincelejo, Córdoba o la Guajira. Con estos datos podríamos inferir que existe un porcentaje de subregistro en estos departamentos significativo, lo cual es preocupante porque realmente no se sabe cuál es la dinámica de trasmisión y diseminación de la enfermedad a lo largo de la Región. Si investigamos más allá, es preocupante la poca capacidad en materia de diagnóstico y capacitación del personal de la salud, que tienen los centros médicos por fuera de pocos hospitales por fuera de la cabecera municipal de estos departamentos, lo cual nos muestra un panorama mucho más complejo que sólo llamar esta enfermedad como “ocupacional”. El problema de la leptospirosis va más allá de una enfermedad zoonótica, sino que es una problemática social, vinculada a la pobreza y la falta de educación, en donde realmente los casos se presentan más en los hogares que en los lugares de trabajo (171). Según Palma et al. 2022 (171) los hombres con un nivel socioeconómico más bajo tienen mayor probabilidad de adquirir leptospirosis que un hombre con un nivel socioeconómico medio, que si bien un factor de riesgo importante es un contacto cercano con actividades laborales relacionadas con animales, los factores ambientales resultan ser factores que no son tenidos en cuenta, los factores ambientales, sociales y económicos son determinantes en el riesgo de exposición, que incluso si controlamos los factores demográficos y ambientales, un nivel socioeconómico más bajo es un predictor directo de riesgo de leptospirosis.

Según Gracie et al., (172) comenta en su estudio, que la aparición de la leptospirosis en los países en desarrollo está directamente relacionada con la urbanización intensa y desmedida, además de sin infraestructuras adecuadas en estos países, lo cual causa hacinamiento y problemas de saneamiento sobre todo en zonas pobres y vulnerables

situadas cerca de ríos o canales, propensos a inundaciones periódicas. Esto podemos verlo en la Gráfica 25, la cual nos muestra el crecimiento en densidad poblacional de la región la cual ha incrementado al paso de los años, esta información nos permite inferir que existe una relación entre el incremento poblacional y el incremento de casos de leptospirosis, en el cual podemos observar diferentes patrones de transmisión teniendo en cuenta todos los factores ambientales, sociales y demográficos (172).

Así pues, en esta investigación se muestra los resultados de los análisis de diferentes panoramas: Los casos de leptospirosis presentada en artículos originales y la mostrada en las bases de datos oficiales de salud de Colombia, el cual es el INS; en donde observamos que los factores de riesgo se ven influidos por el periodo, el entorno, la escala geográfica, las condiciones ambientales y sociodemográficas (172).

8.3. Limitaciones de la investigación.

Esta investigación posee varias limitaciones importantes: la primera es que los datos de vigilancia no son completos, ya que por lo menos para el año 2021 no se encontró ninguna notificación de leptospirosis en los microdatos del sivigila, por lo que no se pudo evaluar este dato en ninguno de nuestros análisis de los reportes. Además, los datos de vigilancia probablemente subestiman el número total de casos y, por lo tanto, de muertes debido a diferentes factores, ya sea falta de actualización de los microdatos o falta de reportes por parte de centros de salud, así como también, casos que seguramente no se diagnosticaron y/o nunca se notificaron, por lo que una limitación del estudio es la sensibilidad del sistema de vigilancia.

Por otra parte, se desconoce realmente la calidad de los datos registrados, ya que el mismo sistema muestra muchísimos datos no reportados o perdidos, por lo que la calidad es un atributo dudoso de esta información por el contenido registrado o la validez misma de la

información suministrada por el paciente. A pesar de esto, el SIVIGILA es una herramienta que, aunque posea sus debilidades, su notificación y recopilación de información varia de los pacientes notificados es muy útil para seguir realizando seguimiento de la aparición de la enfermedad, y con esta base de datos el país puede tomar decisiones en materia de salud pública (171–173).

Otra limitante al momento de realizar la recopilación de la información es el vacío o pérdida de información en la gran mayoría de estudios reportados en bases de datos, los cuales resultan relevantes si se quiere hacer un análisis epidemiológico, variables como la zona de vivienda, rangos de edades de la población, condiciones socioeconómicas entre otras, no son reportadas en los artículos o son reportados como perdidos o bien, fueron omitidos del artículo. Sin embargo, para efectos de estudio, estos datos son presentados en nuestros resultados, pero no son tenidos en cuenta al momento de realizar el análisis de las diferentes variables presentadas, por lo que los resultados en el análisis de los datos fueron homogenizados para utilizar sólo las variables comunes en las dos fuentes de datos.

Por último, se reconoce que existen estudios diferentes que manejan este mismo diseño de investigación, el cual busca inferir las limitaciones que posee el sistema de vigilancia en salud y estudiar otros factores de riesgo inherentes a la enfermedad de leptospirosis.

9. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que la leptospirosis constituye un problema de salud pública en la región Caribe. La enfermedad no solo se manifiesta como un problema ocupacional de zonas rurales, porque cerca de 70 % de los casos confirmados o probables identificados radican en ambientes urbanos. Un alto índice de estos pacientes registró la presencia de roedores en sus casas, mientras estudios recientes sugieren un

importante papel de los perros en la transmisión de la enfermedad en ambientes urbanos. La información analizada en esta investigación visualiza no solo los casos presentados, sino los probables factores de riesgo presentados en la población residente de la región. En esta investigación se analiza la información recolectada de los artículos originales y del SIVIGILA durante el periodo del 2009 hasta el 2021, y se muestra que los departamentos con más incidencia en el periodo de estudio es: Urabá, Atlántico, Bolívar, Magdalena y Sucre. Se evidencia que el año de mayor presentación de la enfermedad fue en el 2010 tanto en los resultados del SIVIGILA como los recolectados en los artículos.

Múltiples variables sociodemográficas fueron evaluadas en las diferentes fuentes de datos, tales como la ocupación, siendo los estudiantes la ocupación que encabeza los resultados tanto como los recopilados por artículos originales como los recopilados en el SIVIGILA (Gráfica 4 y Gráfica 22), en segundo lugar son empleados u otros profesionales varios, en el cual en esta denominación entran profesores, activistas, entre otros; y en tercer lugar se encuentran los agricultores y campesinos en la lista; siendo los hombres jóvenes el grupo etario con más riesgo de contraer la enfermedad. Estos resultados comunes entre ambas fuentes de datos nos muestran que probablemente las infecciones por leptospirosis se están presentando en los hogares y en los ambientes de trabajo/estudio, y no son exclusivamente trabajos relacionados con la agricultura. Esto nos lleva a pensar que, más allá de una enfermedad laboral, existen otros factores de riesgo los cuales no están siendo controlados de forma eficiente en el entorno de rutina de la población en riesgo.

El entorno ambiental de la población es un factor importante en este análisis, observándose, por ejemplo, que los departamentos con un mayor índice de pobreza son los departamentos que más reportan casos durante los años de estudio en sus cabeceras municipales. Se sabe que los municipios más pobres son los más afectados por la enfermedad, por lo que

esta variable es interesante de abordar debido a que abre un panorama totalmente diferente al que generalmente se asocia la leptospirosis.

Otra variable importante observada en esta investigación es la medioambiental, en el cual se muestra la relación que tiene las precipitaciones en la región a lo largo de los años de estudio con el incremento de casos de leptospirosis, coincidiendo el mayor año lluvioso con el mayor año de presentación de los casos de leptospirosis, es decir, el año 2010.

Múltiples medidas de prevención y control debieran ser implementadas para garantizar un control eficaz de la enfermedad, incluidas la higienización y desratización, la inmunización de animales domésticos y afectivos, el control de perros abandonados y la vacunación de personas expuestas a riesgo. Sin embargo, la educación a la población, garantizando el acceso al agua potable y a los servicios de saneamiento son medidas que pueden hacer cambios en el control de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que actualmente hay muchas limitaciones en el diagnóstico de la leptospirosis, por lo que se hace necesario resaltar la oportuna y correcta notificación de los casos probables, con la finalidad de evaluar los diferentes factores de riesgo reales de la población del caribe y garantizar alertas tempranas.

Se debe monitorear los cambios temporales y espaciales de la incidencia con la finalidad de identificar y realizar seguimiento a las áreas de riesgo y diseñar medidas de control adecuadas para cada riesgo que tiene la población dependiendo de sus factores ambientales, sociales o demográficos, esto conlleva a realizar cambios en la actual visión de la leptospirosis como enfermedad ocupacional.

La leptospirosis es una enfermedad de obligatoria notificación. Aunque en esta investigación existe un evidente subregistro en los reportes encontrados en el SIVIGILA,

los datos presentados en la base de datos corresponden a información oficial recolectada por el INS el cual nos sirve de referencia aproximada de la situación epidemiológica de la enfermedad. Es necesario evaluar una forma de mitigar el subregistro y mejorar los métodos diagnósticos existentes, garantizando la información, los recursos humanos y económicos, además de una correcta notificación de toda la información epidemiológica la cual permitiría mejorar los estudios y definir un mejor control y prevención.

Por último, es necesario considerar el papel y la relación que tiene el medioambiente y los factores socioeconómicos y culturales con el desarrollo o evolución de la epidemiología de la enfermedad en la región en trabajos futuros, además de tener en consideración estas variables en los reportes de notificación, ya que podrían brindar un panorama más amplio y un mejor entendimiento de los diferentes factores de riesgo, identificar fuentes reales acorde al medio y cultura de la región caribe.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. ALVIS N, VALENZUELA MT. Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chil.* 2010 Sep;138. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000005>
2. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades: investigación epidemiológica de campo: aplicación al estudio de brotes. Organización Panamericana de la Salud; 2002.
3. Observatorio de Enfermedades Infecciosas. ¿Epidemia, pandemia o endemia? [Internet]. Pontificia Universidad Católica de Chile. [cited 2023 Mar 23]. <https://observatorio.medicina.uc.cl/epidemia-pandemia-o-endemia/> (accessed 2023 Mar 23)
4. Organización Panamericana de Salud. GLOSARIO SOBRE BROTES Y EPIDEMIAS. 2021. p. 7–20.
5. Oromí Durich J. Enfermedades emergentes y reemergentes: algunas causas y ejemplos. *Medicina Integral* [Internet]. 2000;36(3):79–82.
6. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades transmitidas por vectores [Internet]. OMS. 2020 [cited 2023 Mar 23]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases> (accessed 2023 Mar 23)
7. MedlinePlus enciclopedia médica. Incidencia [Internet]. medlineplus.gov. [cited 2023 Mar 23]. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002387.htm> (accessed 2023 Mar 23)
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2023 Mar 23];172(9):577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504> PMID: 32150748
9. Organización Panamericana de Salud. INDICADORES DE SALUD: ASPECTOS CONCEPTUALES Y OPERATIVOS [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 23]. p. 4–6. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14405:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0 (accessed 2023 Mar 23)
10. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Una Salud [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. <https://www.fao.org/one-health/es> (accessed 2023 Mar 23)
11. Organización Panamericana de Salud. Educación en inocuidad de alimentos: Glosario de términos [Internet]. OPS/OMS. [cited 2023 Mar 25]. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10433:educacion-inocuidad-alimentos-glosario-terminos-inocuidad-de-alimentos&Itemid=41278&lang=es#gsc.tab=0 (accessed 2023 Mar 25)

12. Planificación S, Evaluación AY, Organización G, De P, Salud LA. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) Programa Materno-infantil.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Zoonosis [Internet]. [cited 2023 Mar 25]. <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Zoonosis%20y%20cuidado%20de%20mascotas.aspx> (accessed 2023 Mar 25)
14. Calderón JC, Astudillo M, Romero MH. Caracterización epidemiológica de la infección por *Leptospira* spp. en caballos de trabajo y en personas ocupacionalmente expuestas en seis unidades de la Policía Nacional de Colombia. *Biomédica*. 2019 May 1;39:19–34. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.4475>
15. Pulido-Villamarín A, Carreño-Beltrán G, Mercado-Reyes M, Ramírez-Bulla P. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. *Univ Sci (Bogotá)*. 2014 Jul 20;19(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-3.selh>
16. Mason MR, Encina C, Sreevatsan S, Muñoz-Zanzi C. Distribution and Diversity of Pathogenic *Leptospira* Species in Peri-domestic Surface Waters from South Central Chile. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 16;10(8):e0004895. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004895>
17. Mateus J, Gómez N, Herrera-Sepúlveda MT, Hidalgo M, Pérez-Torres J, Cuervo C. Bats are a potential reservoir of pathogenic *Leptospira* species in Colombia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2019 Apr 30;13(04):278–83. <https://doi.org/10.3855/jidc.10642>
18. Thibeaux R, Iraola G, Ferrés I, Bierque E, Girault D, Soupé-Gilbert ME, et al. Deciphering the unexplored *Leptospira* diversity from soils uncovers genomic evolution to virulence. *Microb Genom*. 2018;4(1). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000144>
19. Boey K, Shiokawa K, Rajeev S. *Leptospira* infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. Vol. 13, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007499>
20. Peláez Sanchez RG, Lopez JÁ, Pereira MM, Arboleda Naranjo M, Agudelo-Flórez P. Genetic diversity of *Leptospira* in northwestern Colombia: first report of *Leptospira santarosai* as a recognised leptospirosis agent. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Nov 10;111(12):737–44. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160245>
21. Torres-Castro M, Hernández-Betancourt S, Agudelo-Flórez P, Arroyave-Sierra E, Zavala-Castro J, Puerto FI. Revisión actual de la epidemiología de la leptospirosis Current review of the epidemiology of leptospirosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016 Sep 10 [cited 2023 Mar 25];54(5):620–5.
22. Organización Mundial de la Salud. Human leptospirosis : guidance for diagnosis, surveillance and control [Internet]. World Health Organization. 2003 [cited 2023 Mar 25]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42667> (accessed 2023 Mar 25)

23. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Oct 2;9(10):e0004122. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004122>
24. Gil A, Samartino L. Zoonoses en los sistemas de producción animal de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina. 2001 Jan 1;
25. Torgerson P, Craig P. Investigating the burden of parasitic zoonotic diseases. WHO. 2010 Nov;
26. Calderón-Sierra DM, Jaimes-Bernal CP, Bernal-Pedraza AM. Comportamiento epidemiológico de la leptospirosis humana en Colombia, 2012-2016. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2023 Mar 25];71(2):1–13.
27. Costa F, Martinez-Silveira MS, Hagan JE, Hartskeerl RA, Reis MG dos, Ko AI. Surveillance for leptospirosis in the Americas, 1996-2005: a review of data from ministries of health. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2012 Sep;32(3):169–77. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892012000900001>
28. 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 Negl Trop Dis*. 2015 Sep 17;9(9):e0003898. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898>
29. Rodríguez Alonso C, de Haz G, José H, de la Paz C. Leptospirosis humana: ¿un problema de salud? *Rev Cub Salud Publica* [Internet]. 2000;26(1):27–34.
30. Romero-Vivas CM, Falconar AK. *Leptospira* spp. and human leptospirosis. *Salud Uninorte*. 2016 Jan 15;32(1):122–43. <https://doi.org/10.14482/sun.32.1.8479>
31. Bautista T BR, Bulla Castañeda DM, López B HA, Díaz A AM, Pulido M MO. Leptospirosis: enfermedad de gran importancia en salud pública. *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*. 2019 Oct 8;11(2):727. <https://doi.org/10.24188/recia.v11.n2.2019.727>
32. Lerma lilia S, Vargas CJG, Velilla SM, González IR. Seroprevalencia de leptospirosis en pacientes con síndrome febril no palúdico. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2023 Mar 25];70(1).
33. Carreño Buitrago LA, Salas Botero D, Beltrán Rios KB. Prevalencia de leptospirosis en Colombia: revisión sistemática de literatura. *Revista de Salud Pública*. 2017 Mar 1;19(2):204–9. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n2.54235>
34. Céspedes M. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 1];22(4):290–307.
35. Moreno Foglia O, Trujillo Salinas C, Maia Cavalcante CA, Torres Romero JC. Diagnóstico y monitoreo de leptospirosis en Latinoamérica. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*. 2015 Dec 15;6(2):85. <https://doi.org/10.22490/21456453.1407>

36. Romero-Vivas CM, Thiry D, Rodríguez V, Calderón A, Arrieta G, Mattar S, et al. Caracterización molecular de serovariedades de *Leptospira* aislados de muestras de animales y agua en Colombia. *Biomédica*. 2012 Sep 4;33(0). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.731>
37. Mohammed H, Nozha C, Hakim K, Abdelaziz F. LEPTOSPIRA: Morphology, Classification and Pathogenesis. *J Bacteriol Parasitol*. 2011;02(06). <https://doi.org/10.4172/2155-9597.1000120>
38. Rosario Fernández LA, Arencibia Arrebola D.F., Batista Santiesteban N., Jirón Toruño W., Valdéz Abreú B.Y., Suárez Fernandez Y.E., et al. LEPTOSPIROSIS, UNA REVISIÓN ACTUALIZADA. *Veterinaria Argentina* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 1];(291):29.
39. Shimizu T, Matsusaka E, Takayanagi K, Masuzawa T, Iwamoto Y, Morita T, et al. Biological Activities of Lipopolysaccharide-Like Substance (LLS) Extracted from *Leptospira interrogans* Serovar *canicola* Strain Moulton. *Microbiol Immunol*. 1987 Aug;31(8):727–35. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1987.tb03134.x>
40. Baquero Parra M, Gómez AP, Hernández Rodríguez P. Aspectos moleculares relevantes de las proteínas de patogenicidad de *Leptospira* sp. *Rev Med Vet (Bogota)*. 2010 Jun 1;(19):101–11. <https://doi.org/10.19052/mv.777>
41. Pacheco G. Una visión general de la leptospirosis. *Journal of agriculture and animal science*. 2015 Jun;4(1):46–63.
42. Picardeau M, Bulach DM, Bouchier C, Zuerner RL, Zidane N, Wilson PJ, et al. Genome Sequence of the Saprophyte *Leptospira biflexa* Provides Insights into the Evolution of *Leptospira* and the Pathogenesis of Leptospirosis. *PLoS One*. 2008 Feb 13;3(2):e1607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001607>
43. Narayanavari SA, Sritharan M, Haake DA, Matsunaga J. Multiple leptospiral sphingomyelinases (or are there?). *Microbiology (N Y)*. 2012 May 1;158(5):1137–46. <https://doi.org/10.1099/mic.0.057737-0>
44. Fraga TR, Barbosa AS, Isaac L. Leptospirosis: Aspects of Innate Immunity, Immunopathogenesis and Immune Evasion From the Complement System. *Scand J Immunol*. 2011 May;73(5):408–19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02505.x>
45. Samrot A V., Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chan-draseskaran S, Palanisamy R, et al. Leptospiral Infection, Pathogenesis and Its Diagnosis—A Review. *Pathogens*. 2021 Feb 1;10(2):145. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020145>
46. Dong H, Hu Y, Xue F, Sun D, Ojcius DM, Mao Y, et al. Characterization of the ompL1 gene of pathogenic *Leptospira* species in China and cross-immunogenicity of the OmpL1 protein. *BMC Microbiol*. 2008 Dec 17;8(1):223. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-223>
47. Barnett JK, Barnett D, Bolin CA, Summers TA, Wagar EA, Cheville NF, et al. Expression and Distribution of Leptospiral Outer Membrane Components during

- Renal Infection of Hamsters. *Infect Immun.* 1999 Feb;67(2):853–61. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.2.853-861.1999>
48. Fernandes LG V., Vieira ML, Kirchgatter K, Alves IJ, de Moraes ZM, Vasconcellos SA, et al. OmpL1 Is an Extracellular Matrix- and Plasminogen-Interacting Protein of *Leptospira* spp. *Infect Immun.* 2012 Oct;80(10):3679–92. <https://doi.org/10.1128/IAI.00474-12>
 49. Haake DA, Zückert WR. The Leptospiral Outer Membrane. In 2015. p. 187–221. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_8
 50. Pinne M, Haake DA. LipL32 Is a Subsurface Lipoprotein of *Leptospira interrogans*: Presentation of New Data and Reevaluation of Previous Studies. *PLoS One.* 2013 Jan 8;8(1):e51025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051025>
 51. Hauk P, Macedo F, Romero EC, Vasconcellos SA, de Moraes ZM, Barbosa AS, et al. In LipL32, the Major Leptospiral Lipoprotein, the C Terminus Is the Primary Immunogenic Domain and Mediates Interaction with Collagen IV and Plasma Fibronectin. *Infect Immun.* 2008 Jun;76(6):2642–50. <https://doi.org/10.1128/IAI.01639-07>
 52. Shang ES, Summers TA, Haake DA. Molecular cloning and sequence analysis of the gene encoding LipL41, a surface-exposed lipoprotein of pathogenic *Leptospira* species. *Infect Immun.* 1996 Jun;64(6):2322–30. <https://doi.org/10.1128/iai.64.6.2322-2330.1996> PMID: 8675344
 53. Hsu S-H, Hung C-C, Chang M-Y, Ko Y-C, Yang H-Y, Hsu H-H, et al. Active Components of *Leptospira* Outer Membrane Protein LipL32 to Toll-Like Receptor 2. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8363. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08743-y>
 54. Lo Y-Y, Hsu S-H, Ko Y-C, Hung C-C, Chang M-Y, Hsu H-H, et al. Essential Calcium-binding Cluster of *Leptospira* LipL32 Protein for Inflammatory Responses through the Toll-like Receptor 2 Pathway. *Journal of Biological Chemistry.* 2013 Apr;288(17):12335–44. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.418699>
 55. Lessa-Aquino C, Borges Rodrigues C, Pablo J, Sasaki R, Jasinskas A, Liang L, et al. Identification of seroreactive proteins of *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni* using a high-density protein microarray approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(10):e2499. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002499> PMID: 24147173
 56. Haake DA, Martinich C, Summers TA, Shang ES, Pruetz JD, McCoy AM, et al. Characterization of Leptospiral Outer Membrane Lipoprotein LipL36: Downregulation Associated with Late-Log-Phase Growth and Mammalian Infection. *Infect Immun.* 1998 Apr;66(4):1579–87. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.4.1579-1587.1998>
 57. Nally JE, Timoney JF, Stevenson B. Temperature-Regulated Protein Synthesis by *Leptospira interrogans*. *Infect Immun.* 2001 Jan;69(1):400–4. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.1.400-404.2001>

58. King AM, Bartpho T, Sermswan RW, Bulach DM, Eshghi A, Picardeau M, et al. Leptospiral outer membrane protein LipL41 is not essential for acute leptospirosis but requires a small chaperone protein, lep, for stable expression. *Infect Immun*. 2013 Aug;81(8):2768–76. <https://doi.org/10.1128/IAI.00531-13> PMID: 23690405
59. Malmström J, Beck M, Schmidt A, Lange V, Deutsch EW, Aebersold R. Proteome-wide cellular protein concentrations of the human pathogen *Leptospira interrogans*. *Nature*. 2009 Aug 6;460(7256):762–5. <https://doi.org/10.1038/nature08184> PMID: 19606093
60. Ristow P, Bourhy P, McBride FW da C, Figueira CP, Huerre M, Ave P, et al. The OmpA-Like Protein Loa22 Is Essential for Leptospiral Virulence. *PLoS Pathog*. 2007 Jul 13;3(7):e97. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030097>
61. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Oct;7(10):736–47. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2208>
62. Picardeau M. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? *Nat Rev Microbiol*. 2017 May 6;15(5):297–307. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.5>
63. Hsu S-H, Chang M-Y, Lin S-M, Ko Y-C, Chou L-F, Tian Y-C, et al. Peptidoglycan mediates *Leptospira* outer membrane protein Loa22 to toll-like receptor 2 for inflammatory interaction: a novel innate immune recognition. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):1064. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79662-8>
64. Haake DA, Matsunaga J. *Leptospira*: a spirochaete with a hybrid outer membrane. *Mol Microbiol*. 2010 Jul 15;no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07262.x>
65. Matsunaga J, Sanchez Y, Xu X, Haake DA. Osmolarity, a key environmental signal controlling expression of leptospiral proteins LigA and LigB and the extracellular release of LigA. *Infect Immun*. 2005 Jan;73(1):70–8. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.70-78.2005> PMID: 15618142
66. McBride AJA, Cerqueira GM, Suchard MA, Moreira AN, Zuerner RL, Reis MG, et al. Genetic diversity of the Leptospiral immunoglobulin-like (Lig) genes in pathogenic *Leptospira* spp. *Infect Genet Evol*. 2009 Mar;9(2):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.10.012> PMID: 19028604
67. Oliveira TR, Longhi MT, Gonçalves AP, de Moraes ZM, Vasconcellos SA, Nascimento ALTO. LipL53, a temperature regulated protein from *Leptospira interrogans* that binds to extracellular matrix molecules. *Microbes Infect*. 2010 Mar;12(3):207–17. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.12.004> PMID: 20026283
68. Yan W, Faisal SM, McDonough SP, Divers TJ, Barr SC, Chang C-F, et al. Immunogenicity and protective efficacy of recombinant *Leptospira* immunoglobulin-like protein B (rLigB) in a hamster challenge model. *Microbes Infect*. 2009 Feb;11(2):230–7. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.11.008>

69. Vieira ML, Fernandes LG, Domingos RF, Oliveira R, Siqueira GH, Souza NM, et al. Leptospiral extracellular matrix adhesins as mediators of pathogen-host interactions. *FEMS Microbiol Lett.* 2014 Mar;352(2):129–39. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12349>
70. Murray GL, Morel V, Cerqueira GM, Croda J, Srikram A, Henry R, et al. Genome-Wide Transposon Mutagenesis in Pathogenic *Leptospira* Species. *Infect Immun.* 2009 Feb;77(2):810–6. <https://doi.org/10.1128/IAI.01293-08>
71. Vieira ML, Atzingen M V., Oliveira R, Mendes RS, Domingos RF, Vasconcellos SA, et al. Plasminogen Binding Proteins and Plasmin Generation on the Surface of *Leptospira* spp.: The Contribution to the Bacteria-Host Interactions. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/758513>
72. Verma A, Brissette CA, Bowman AA, Shah ST, Zipfel PF, Stevenson B. Leptospiral Endostatin-Like Protein A Is a Bacterial Cell Surface Receptor for Human Plasminogen. *Infect Immun.* 2010 May;78(5):2053–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.01282-09>
73. Chin VK, Basir R, Nordin SA, Abdullah M, Sekawi Z. Pathology and Host Immune Evasion During Human Leptospirosis: a Review. *International Microbiology.* 2020 May 14;23(2):127–36. <https://doi.org/10.1007/s10123-019-00067-3>
74. Takabe K, Tahara H, Islam MdS, Affroze S, Kudo S, Nakamura S. Viscosity-dependent variations in the cell shape and swimming manner of *Leptospira*. *Microbiology (N Y).* 2017 Feb 1;163(2):153–60. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000420>
75. Nakamura S. Spirochete Flagella and Motility. *Biomolecules.* 2020 Apr 4;10(4):550. <https://doi.org/10.3390/biom10040550>
76. Pallen MJ, Penn CW, Chaudhuri RR. Bacterial flagellar diversity in the post-genomic era. *Trends Microbiol.* 2005 Apr;13(4):143–9. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.02.008>
77. Raddi G, Morado DR, Yan J, Haake DA, Yang XF, Liu J. Three-Dimensional Structures of Pathogenic and Saprophytic *Leptospira* Species Revealed by Cryo-Electron Tomography. *J Bacteriol.* 2012 Mar 15;194(6):1299–306. <https://doi.org/10.1128/JB.06474-11>
78. Wunder EA, Slamti L, Suwondo DN, Gibson KH, Shang Z, Sindelar C V., et al. FcpB Is a Surface Filament Protein of the Endoflagellum Required for the Motility of the Spirochete *Leptospira*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 May 8;8. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00130>
79. Lambert A, Picardeau M, Haake DA, Sermswan RW, Srikram A, Adler B, et al. FlaA Proteins in *Leptospira interrogans* Are Essential for Motility and Virulence but Are Not Required for Formation of the Flagellum Sheath. *Infect Immun.* 2012 Jun;80(6):2019–25. <https://doi.org/10.1128/IAI.00131-12>

80. Palaniappan RUM, Chang Y-F, Jusuf SSD, Artiushin S, Timoney JF, McDonough SP, et al. Cloning and Molecular Characterization of an Immunogenic LigA Protein of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun*. 2002 Nov;70(11):5924–30. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.11.5924-5930.2002>
81. Fontana C, Lambert A, Benaroudj N, Gasparini D, Gorgette O, Cachet N, et al. Analysis of a Spontaneous Non-Motile and Avirulent Mutant Shows That FliM Is Required for Full Endoflagella Assembly in *Leptospira interrogans*. *PLoS One*. 2016 Apr 4;11(4):e0152916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152916>
82. Adler B. Pathogenesis of leptospirosis: Cellular and molecular aspects. *Vet Microbiol*. 2014 Aug;172(3–4):353–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.06.015>
83. Bulach DM, Zuerner RL, Wilson P, Seemann T, McGrath A, Cullen PA, et al. Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Sep 26;103(39):14560–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603979103>
84. García Portela RÁ, García Otero M, García Otero M. Aspectos a tener en cuenta en la patogénesis de la leptospirosis humana. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]*. 2015 [cited 2023 Apr 6];19(6):0–0.
85. Sánchez Arturo E. Detección de leptospira patógena en orina de pacientes crónicos y perros mediante PCR en el Valle del Cauca [recurso electrónico]. 2012 Oct 31 [cited 2023 Feb 1];
86. Barocchi MA, Ko AI, Reis MG, McDonald KL, Riley LW. Rapid Translocation of Polarized MDCK Cell Monolayers by *Leptospira interrogans* , an Invasive but Nonintracellular Pathogen. *Infect Immun*. 2002 Dec;70(12):6926–32. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.12.6926-6932.2002>
87. Fernandes LG, Siqueira GH, Teixeira ARF, Silva LP, Figueredo JM, Cosate MR, et al. *Leptospira* spp.: Novel insights into host–pathogen interactions. *Vet Immunol Immunopathol*. 2016 Aug;176:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.12.004>
88. Shijun Li, Ojcius DM, Sumei Liao, Liwei Li, Feng Xue, Haiyan Dong, et al. Replication or death: distinct fates of pathogenic *Leptospira* strain Lai within macrophages of human or mouse origin. *Innate Immun*. 2010 Apr 8;16(2):80–92. <https://doi.org/10.1177/1753425909105580>
89. Takahashi MB, Teixeira AF, Nascimento ALTO. Host Cell Binding Mediated by *Leptospira interrogans* Adhesins. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15550. <https://doi.org/10.3390/ijms232415550>
90. Liu Y, Zheng W, Li L, Mao Y, Yan J. Pathogenesis of leptospirosis: interaction of *Leptospira interrogans* with in vitro cultured mammalian cells. *Med Microbiol Immunol*. 2007 Aug 13;196(4):233–9. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0047-0>

91. Barbosa AS, Isaac L. Strategies used by *Leptospira* spirochetes to evade the host complement system. *FEBS Lett.* 2020 Aug 24;594(16):2633–44. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13768>
92. García-Gonzales R, Reyes-Torres A, Basilio-Hernández D, Ramirez-Pérez M, Rivas-Sánchez B. Leptospirosis; un problema de salud pública. *Patología Clínica [Internet]*. 2013 [cited 2023 Apr 7];60(1):57–70.
93. Bertherat E, Mueller M, Shako J-C, Picardeau M. Discovery of a Leptospirosis Cluster Amidst a Pneumonic Plague Outbreak in a Miners' Camp in the Democratic Republic of the Congo. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Feb 7;11(2):1824–33. <https://doi.org/10.3390/ijerph110201824>
94. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Oct;7(10):736–47. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2208>
95. Evangelista K V, Coburn J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010 Sep;5(9):1413–25. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.102>
96. Satiya J, Gupta NM, Parikh MP. Weil's Disease: A Rare Cause of Jaundice. *Cureus.* 2020 Jun 3; <https://doi.org/10.7759/cureus.8428>
97. Ramírez-García R, Agudelo- Flórez P, Acevedo-Sáenz L. Inmunología de la leptospirosis. *CES Medicina.* 2019 Sep;33(3):192–200. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.4>
98. Barbosa AS, Abreu PAE, Vasconcellos SA, Morais ZM, Gonçalves AP, Silva AS, et al. Immune Evasion of *Leptospira* Species by Acquisition of Human Complement Regulator C4BP. *Infect Immun.* 2009 Mar;77(3):1137–43. <https://doi.org/10.1128/IAI.01310-08>
99. Fraga TR, Courrol D dos S, Castiblanco-Valencia MM, Hirata IY, Vasconcellos SA, Juliano L, et al. Immune Evasion by Pathogenic *Leptospira* Strains: The Secretion of Proteases that Directly Cleave Complement Proteins. *J Infect Dis.* 2014 Mar 15;209(6):876–86. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit569>
100. Cédola M, Chiani Y, Pretre G, Alberdi L, Vanasco B, Gómez RM. Association of Toll-like receptor 2 Arg753Gln and Toll-like receptor 1 Ile602Ser single-nucleotide polymorphisms with leptospirosis in an argentine population. *Acta Trop.* 2015 Jun;146:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.03.007>
101. Scharrig E, Carestia A, Ferrer MF, Cédola M, Pretre G, Drut R, et al. Neutrophil Extracellular Traps are Involved in the Innate Immune Response to Infection with *Leptospira*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Jul 10;9(7):e0003927. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003927>
102. Du P, Li S-J, Ojcius DM, Li K-X, Hu W-L, Lin X, et al. A novel Fas-binding outer membrane protein and lipopolysaccharide of *Leptospira interrogans* induce

- macrophage apoptosis through the Fas/FasL-caspase-8/-3 pathway. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Dec 1;7(1):1–17. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0135-9>
103. Gaudart N, Ekpo P, Pattanapanyasat K, van Kooyk Y, Engering A. *Leptospira interrogans* is recognized through DC-SIGN and induces maturation and cytokine production by human dendritic cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Aug;53(3):359–67. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00437.x>
 104. Volz MS, Moos V, Allers K, Luge E, Mayer-Scholl A, Nöckler K, et al. Specific CD4⁺ T-Cell Reactivity and Cytokine Release in Different Clinical Presentations of Leptospirosis. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2015 Dec;22(12):1276–84. <https://doi.org/10.1128/CVI.00397-15>
 105. Alia SN, Joseph N, Philip N, Azhari NN, Garba B, Masri SN, et al. Diagnostic accuracy of rapid diagnostic tests for the early detection of leptospirosis. *J Infect Public Health.* 2019 Mar;12(2):263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.10.137>
 106. Nally JE, Chantranuwat C, Wu X-Y, Fishbein MC, Pereira MM, da Silva JJP, et al. Alveolar Septal Deposition of Immunoglobulin and Complement Parallels Pulmonary Hemorrhage in a Guinea Pig Model of Severe Pulmonary Leptospirosis. *Am J Pathol.* 2004 Mar;164(3):1115–27. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63198-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63198-7)
 107. Budihal SV. Leptospirosis Diagnosis: Competency of Various Laboratory Tests. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* 2014; <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/6593.3950>
 108. Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, van de Kemp H, Edwards CN, Jones SR, et al. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Res Microbiol.* 2003 Oct;154(8):581–6. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00166-9](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00166-9)
 109. Musso D, Lascola B. Diagnostic biologique de la leptospirose. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2013 Feb;2013(449):39–46. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71826-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71826-4)
 110. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect.* 2013 Jan;43(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.11.005>
 111. Chirathaworn C, Inwattana R, Poovorawan Y, Suwancharoen D. Interpretation of microscopic agglutination test for leptospirosis diagnosis and seroprevalence. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014 May;4:S162–4. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C580>
 112. Moreno N, Muñoz LF, Londoño AF, Ángel JC, Agudelo-Flórez P, Loaiza ET, et al. Prevalence of *Leptospira* spp. in Urban Rodents from a Groceries Trade Center of Medellín, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Nov 1;81(5):906–10. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.09-0195>
 113. Hartman EG, van Houten M, van der Donk JA, Frik JF. Serodiagnosis of canine leptospirosis by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Immunol Immunopathol.* 1984 Aug;7(1):33–42. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(84\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0165-2427(84)90025-4)

114. Perez Yendrys, Obregón-Fuentes AMargarita, Rodríguez-Reyes I del carmen., Alfonso-Gonzalez Martha. Actualización en el diagnóstico de la leptospirosis humana. Rev Cubana Med [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 8];44(4):416–27.
115. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW, Aye T, Spiegel RA, et al. Evaluation of Four Commercially Available Rapid Serologic Tests for Diagnosis of Leptospirosis. J Clin Microbiol. 2003 Feb;41(2):803–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.803-809.2003>
116. Niloofa R, Fernando N, de Silva NL, Karunanayake L, Wickramasinghe H, Dikmadugoda N, et al. Diagnosis of Leptospirosis: Comparison between Microscopic Agglutination Test, IgM-ELISA and IgM Rapid Immunochromatography Test. PLoS One. 2015 Jun 18;10(6):e0129236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129236>
117. Shafighi T, Zahraei Salehi T, Abdollahpour G, Asadpour L, Akbarein H, Salehzadeh A. Molecular detection of *Leptospira* spp. in the urine of cattle in northern Iran. Iran J Vet Res. 2014;15(4):402–5. PMID: 27175139
118. Villumsen S, Pedersen R, Krogfelt KA, Jensen JS. Expanding the Diagnostic Use of PCR in Leptospirosis: Improved Method for DNA Extraction from Blood Cultures. PLoS One. 2010 Aug 11;5(8):e12095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012095>
119. Merien F, Portnoi D, Bourhy P, Charavay F, Berlioz-Arthaud A, Baranton G. A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis. FEMS Microbiol Lett. 2005 Aug;249(1):139–47. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.06.011>
120. Ahmed SA, Sandai DA, Musa S, Hoe CH, Riadzi M, Lau KL, et al. Rapid diagnosis of leptospirosis by multiplex PCR. Malays J Med Sci. 2012 Jul;19(3):9–16. PMID: 23610544
121. Natarajaseenivasan K, Raja V, Narayanan R. Rapid diagnosis of leptospirosis in patients with different clinical manifestations by 16S rRNA gene based nested PCR. Saudi J Biol Sci. 2012 Apr;19(2):151–5. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.11.005>
122. Lim VKE. Leptospirosis: a re-emerging infection. Malays J Pathol. 2011 Jun;33(1):1–5. PMID: 21874744
123. ELLINGHAUSEN HC, MCCULLOUGH WG. NUTRITION OF LEPTOSPIRA POMONA AND GROWTH OF 13 OTHER SEROTYPES: A SERUM-FREE MEDIUM EMPLOYING OLEIC ALBUMIN COMPLEX. Am J Vet Res. 1965 Jan;26:39–44. PMID: 14266933
124. Miraglia F, de Moraes ZM, Melville PA, Dias RA, Vasconcellos SA. EMJH medium with 5-fluorouracil and nalidixic acid associated with serial dilution technique used to recover *Leptospira* spp from experimentally contaminated bovine semen. Braz J Microbiol. 2009 Jan;40(1):189–93. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220090001000033> PMID: 24031342

125. Wysocki J, Liu Y, Shores N. Leptospirosis with Acute Liver Injury. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2014 Jul 11;27(3):257–8. <https://doi.org/10.1080/08998280.2014.11929130>
126. Organización Mundial de la Salud. *Leptospirosis humana: Guía para el diagnóstico, vigilancia y control*. 2008.
127. Durski K, Jancloes M, Chowdhary T, Bertherat E. A Global, Multi-Disciplinary, Multi-Sectorial Initiative to Combat Leptospirosis: Global Leptospirosis Environmental Action Network (GLEAN). *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Jun 5;11(6):6000–8. <https://doi.org/10.3390/ijerph110606000>
128. SAITO M, Y. A. M. VILLANUEVA S, MASUZAWA T, YANAGIHARA Y, YOSHIDA S. Leptospirosis now—the centennial of the discovery of Weil’s disease pathogen. *Nippon Saikingaku Zasshi*. 2014;69(4):589–600. <https://doi.org/10.3412/jsb.69.589>
129. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 29;8(5):e2927. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002927>
130. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Oct;104(10):631–8. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002> PMID: 20813388
131. Bezirtzoglou C, Dekas K, Charvalos E. Climate changes, environment and infection: Facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe*. 2011 Dec;17(6):337–40. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.016>
132. Chávez Á, Flores Somarriba B, Soto A, Sheleby-Elías J, Duttmann C, Jiménez E, et al. Detección de *Leptospira* spp. en animales y muestras ambientales de áreas peridomésticas en Nicaragua. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2018;1–8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.26>
133. Agampodi S, Peacock SJ, Thevanesam V. The potential emergence of leptospirosis in Sri Lanka. *Lancet Infect Dis*. 2009 Sep;9(9):524–6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70211-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70211-7)
134. McCurry J. Philippines struggles to recover from typhoons. *The Lancet*. 2009 Oct;374(9700):1489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61888-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61888-2)
135. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Apr;17(4):494–501. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03474.x>
136. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010 Jan;140(3–4):287–96. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.012>

137. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec;3(12):757–71. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00830-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00830-2)
138. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020 May 2;39(5):835–46. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03797-4>
139. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. In 2015. p. 65–97. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5
140. Yescas-Benítez JE, Perez NR, Montiel-Díaz H, Valladares-Carranza B, Peláez-Acero A, Morales-Ubaldo AL, et al. Comportamiento epidemiológico de la leptospirosis en México durante el periodo 2013-2019. *Revista de Salud Pública*. 2020 Oct 16;22(4):1–7. <https://doi.org/10.15446/rsap.v22n4.87535>
141. Echeverri-Toro LM, Penagos S, Castañeda L, Villa P, Atehortúa S, Ramírez F, et al. Sociodemographic and clinical characteristics of patients infected with *Leptospira* spp. treated at four hospitals in Medellín, Colombia, 2008-2013. *Biomédica*. 2017 Jan 24;37(1):62. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3280>
142. Silva-Díaz H, Llatas-Cancino DN, Campos-Sánchez MJ, Aguilar-Gamboa FR, Mera-Villasis KM, Valderrama-Ayén MY. Frecuencia de leptospirosis y características socio-demográficas en pacientes febriles del norte del Perú. *Revista chilena de infectología*. 2015 Oct;32(5):530–5. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600006>
143. Lugo-Chávez M, Liliana B, Velasco-Rodríguez ;, Del L, Canales-Velásquez C;, ; Velázquez-Hernández G, et al. Detección de anticuerpos antileptospira en una población vulnerable del municipio de Ixhuatlancillo, Veracruz. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]*. 2015 [cited 2023 Apr 8];53(2):158–63.
144. Parra Solano JA, Rodríguez Martínez G, Díaz Rojas CA. Estudio preliminar serológico de *Leptospira* spp. en un rebaño ovino de la sabana de Bogotá. *Rev Med Vet (Bogota)*. 2016 Jun 14;(32):11. <https://doi.org/10.19052/mv.3851>
145. Ospina-Pinto C, Rincon-Pardo M, Soler-Tovar D, Hernández-Rodríguez P. Papel de los roedores en la transmisión de *Leptospira* spp. en granjas porcinas. *Revista de Salud Pública*. 2017 Jul 1;19(4):555–61. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n4.41626>
146. Rafizah AAN, Aziah BD, Azwany YN, Imran MK, Rusli AM, Nazri SM, et al. A hospital-based study on seroprevalence of leptospirosis among febrile cases in northeastern Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 Jun;17(6):e394–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.012>
147. Basker P, Kannan P, Kolandaswamy KG. Study on the Prevalence of Leptospirosis among Fever Cases Reported from Private Clinics in the Urban areas of Villupuram

- District, Tamil Nadu, India. *Osong Public Health Res Perspect*. 2014 Feb;5(1):54–67. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2014.01.003>
148. Bello S, Rodriguez M, Paredes A, Mendivelso F, Walteros D, Rodríguez F, et al. Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 8];33(1):153–60. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1608>
 149. Yusti D, Arboleda M, Agudelo-Flórez P. Factores de riesgo sociales y ambientales relacionados con casos de leptospirosis de manejo ambulatorio y hospitalario, Turbo-Colombia. *Biomédica*. 2012 Sep 4;33(0). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1457>
 150. Soto-Sequeira J, Romero-Zúñiga; Juan José. Evaluación de la Investigación Epidemiológica para Leptospirosis en Cinco Regiones de Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública* [Internet]. 2015 Jun [cited 2023 Apr 8];24(1):70–85.
 151. Betancur Hurtado C, Orrego Uribe A, González Tous M. Seroepidemiología de la leptospirosis en bovinos con trastornos reproductivos en el municipio de Montería, Colombia. *Rev Med Vet (Bogota)*. 2013 Dec 4;(26):47. <https://doi.org/10.19052/mv.2633>
 152. Arias-Monsalve CS, Salas Botero D, Donalicio MR. Epidemiology of leptospirosis in Colombia between 2007 and 2015. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2020 Nov 30;39(1):1–14. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e339058>
 153. Mateu¹ CA, Campos¹ LP, Ruíz¹ LL, Mayordomo² RA, Artero¹ LS, Muñoz¹ LP, et al. Hemorragia digestiva e insuficiencia hepática aguda por leptospirosis: una entidad que no debemos olvidar. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 8];37(1):96–9.
 154. Ramírez-García R, Quintero JC, Rosado AP, Arboleda M, González VA, Agudelo-Flórez P. Leptospirosis y rickettsiosis, reto diagnóstico para el síndrome febril en zonas endémicas. *Biomédica*. 2021 Jun 29;41(2):208–17. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5598>
 155. Rodríguez Villamarín F, Prieto Suárez E, Escandón PL, De la Hoz Restrepo F. Proporción de leptospirosis y factores relacionados en pacientes con diagnóstico presuntivo de dengue, 2010-2012. *Revista de Salud Pública*. 2014 Sep 6;16(4):597–609. <https://doi.org/10.15446/rsap.v16n4.46259>
 156. Pérez-García J, Arboleda M, Agudelo-Flórez P. Leptospirosis infantil en pacientes con síndrome febril en la región de Urabá, Colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016 Dec 13;33(4):775. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2561>
 157. Morales Contreras C, Arias Díaz A, Simahan Lastra N, Julio Barrios E. insuficiencia renal por leptospira: reporte de tres casos. *Revista Ciencias Biomédicas*. 2021 Jul 12;2(1):111–5. <https://doi.org/10.32997/rcb-2011-3400>

158. Ricardo T, Monje LD, Landolt N, Chiani YT, Schmeling MF, Beldoménico PM, et al. Primer informe de *Leptospira interrogans* en el roedor sigmodontino *Scapteromys aquaticus*. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2018;42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.83>
159. Mendoza X, Martínez W, Parra CDL. Presence of Pathogenic *Leptospira* spp. in an Urban Slum of the Colombian Caribbean: A One Health Approach. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 8];72(3):1–17.
160. Rodríguez Barreto H, Lozano Montoya C, Bedoya Sánchez C, Grondona Paternina L. Prevalencia de leptospirosis en humanos en la zona urbana del municipio de Puerto Libertador, Córdoba, Colombia. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*. 2009 May 7;1:23. <https://doi.org/10.22490/21456453.897>
161. Departamento Nacional de Estadística. DANE. Pobreza monetaria y grupos de ingreso en Colombia: Resultados 2021. [Internet]. Dane.gov.co. 2022 [cited 2023 Apr 8]. p. 1–134. https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/condiciones_vida/pobreza/2021/Presentacion-pobreza-monetaria_2021.pdf (accessed 2023 Apr 8)
162. Jaramillo L, Arboleda M, García V, Agudelo-Flórez P. Coinfección brucelosis-leptospirosis, Urabá, Colombia. Reporte de caso. *Infectio*. 2014 Apr;18(2):72–6. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.002>
163. Cámara de comercio de Medellín. PERFIL SOCIOECONÓMICO DE LA SUBREGIÓN URABÁ. Medellín; 2021 Nov.
164. Ministerio de Comercio industria y turismo. Perfil económico: Región Caribe Nota: Región Caribe está compuesta por los departamentos de. MINCOMERCIO. 2022;
165. Quintero-Vélez JC, Rodas G JD, Rojas CA, Ko AI, Jr W. *Leptospira* infection in rural areas of Urabá region, Colombia: a prospective study 1 2. <https://doi.org/10.1101/2021.10.23.21265419>
166. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Apr;2(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000228> PMID: 18431445
167. Romero-Vivas CME, Cuello-Pérez M, Agudelo-Flórez P, Thiry D, Levett PN, Falconar AKI. Cross-sectional study of *Leptospira* seroprevalence in humans, rats, mice, and dogs in a main tropical sea-port city. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013 Jan;88(1):178–83. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0232> PMID: 23149584
168. Pérez-García J, Agudelo-Flórez P, Parra-Henao GJ, Ochoa JE, Arboleda M. Incidencia y subregistro de casos de leptospirosis diagnosticados con tres métodos diferentes en Urabá, Colombia. *Biomédica*. 2019 May 1;39:150–62. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i0.4577>

169. Lecca-Bartra A, Oblitas-Campos R, Leguía J. Leptospirosis después del Niño Costero una visión actual del norte peruano. *Revista chilena de infectología*. 2017 Aug;34(4):418–418. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182017000400418>
170. Herrera-Pérez D, Saavedra-Barón A, Fernández-Mogollón J. Leptospirosis y coinfecciones durante el niño costero en un hospital del norte peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Mar 20;36(1):148. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.4068>
171. Palma FAG, Costa F, Lustosa R, Mogaji HO, de Oliveira DS, Souza FN, et al. Why is leptospirosis hard to avoid for the impoverished? Deconstructing leptospirosis transmission risk and the drivers of knowledge, attitudes, and practices in a disadvantaged community in Salvador, Brazil. *PLOS Global Public Health*. 2022 Dec 9;2(12):e0000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000408>
172. Gracie R, Barcellos C, Magalhães M, Souza-Santos R, Barrocas P. Geographical Scale Effects on the Analysis of Leptospirosis Determinants. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Oct 10;11(10):10366–83. <https://doi.org/10.3390/ijerph111010366>
173. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanzio DA, Albuquerque JOM, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Dec;79(6):911–4. PMID: 19052303