



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES
CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**“ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LA
LEPTOSPIROSIS. ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE
EVIDENCIAS”**

Proyecto de Investigación presentado previo a la obtención del Título de
Medicina Veterinaria

Autora:

Madruñero Michilena Maryuri Lizeth

Tutora:

Simancas Racines Alison Cristina

LATACUNGA – ECUADOR

Febrero 2025

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Madruñero Michilena Maryuri Lizeth, con cédula de ciudadanía No. 1726068057, declaro ser autora el presente Proyecto de Investigación: **“ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLOGICO DE LA LEPTOSPIROSIS. ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE EVIDENCIAS”** siendo la Doctora Mg. Alison Cristina Simancas Racines, Tutora del presente trabajo; y, eximo expresamente a la Universidad Técnica de Cotopaxi y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Latacunga, 18 de febrero del 2025



Maryuri Lizeth Madruñero Michilena
C.C: 1726068057
ESTUDIANTE

CONTRATO DE CESIÓN NO EXCLUSIVA DE DERECHOS DE AUTOR

Comparecen a la celebración del presente instrumento de cesión no exclusiva de obra, que celebran de una parte **MADRUÑERO MICHILENA MARYURI LIZETH**, identificada con cédula de ciudadanía **1726068057** de estado civil soltera, a quien en lo sucesivo se denominará **LA CEDENTE**; y, de otra parte, la Doctora Idalia Eleonora Pacheco Tigselema, en calidad de Rectora, y por tanto representante legal de la Universidad Técnica de Cotopaxi, con domicilio en la Av. Simón Rodríguez, Barrio El Ejido, Sector San Felipe, a quien en lo sucesivo se le denominará **LA CESIONARIA** en los términos contenidos en las cláusulas siguientes:

ANTECEDENTES: CLÁUSULA PRIMERA. - **LA CEDENTE** es una persona natural estudiante de la carrera de Medicina Veterinaria titular de los derechos patrimoniales y morales sobre el trabajo de grado “Abordaje Clínico Epidemiológico de la Leptospirosis. estrategias One Health. Mapa de Evidencias”, la cual se encuentra elaborada según los requerimientos académicos propios de la Facultad; y, las características que a continuación se detallan:

Historial Académico

Inicio de la carrera: Mayo 2020 - Septiembre 2020

Finalización de la carrera: Octubre 2024 – Marzo 2025

Aprobación en Consejo Directivo: 29 de febrero del 2024

Tutor: Mvz. Alison Cristina Simancas Racines, Mg.

Tema: “**ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LA LEPTOSPIROSIS. ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE EVIDENCIAS**”

CLÁUSULA SEGUNDA. - **LA CESIONARIA** es una persona jurídica de derecho público creada por ley, cuya actividad principal está encaminada a la educación superior formando profesionales de tercer y cuarto nivel normada por la legislación ecuatoriana la misma que establece como requisito obligatorio para publicación de trabajos de investigación de grado en su repositorio institucional, hacerlo en formato digital de la presente investigación.

CLÁUSULA TERCERA. - Por el presente contrato, **LA CEDENTE** autoriza a **LA CESIONARIA** a explotar el trabajo de grado en forma exclusiva dentro del territorio de la República del Ecuador.

CLÁUSULA CUARTA. - OBJETO DEL CONTRATO: Por el presente contrato **LA CEDENTE**, transfiere definitivamente a **LA CESIONARIA** y en forma exclusiva los siguientes derechos patrimoniales; pudiendo a partir de la firma del contrato, realizar, autorizar o prohibir:

- a) La reproducción parcial del trabajo de grado por medio de su fijación en el soporte informático conocido como repositorio institucional que se ajuste a ese fin.
- b) La publicación del trabajo de grado.
- c) La traducción, adaptación, arreglo u otra transformación del trabajo de grado con fines académicos y de consulta.

- d) La importación al territorio nacional de copias del trabajo de grado hechas sin autorización del titular del derecho por cualquier medio incluyendo mediante transmisión.
- e) Cualquier otra forma de utilización del trabajo de grado que no está contemplada en la ley como excepción al derecho patrimonial.

CLÁUSULA QUINTA. - El presente contrato se lo realiza a título gratuito por lo que LA CESIONARIA no se halla obligada a reconocer pago alguno en igual sentido LA CEDENTE declara que no existe obligación pendiente a su favor.

CLÁUSULA SEXTA. - El presente contrato tendrá una duración indefinida, contados a partir de la firma del presente instrumento por ambas partes.

CLÁUSULA SÉPTIMA. - CLÁUSULA DE EXCLUSIVIDAD. - Por medio del presente contrato, se cede en favor de LA CESIONARIA el derecho a explotar la obra en forma exclusiva, dentro del marco establecido en la cláusula cuarta, lo que implica que ninguna otra persona incluyendo LA CEDENTE podrá utilizarla.

CLÁUSULA OCTAVA. - LICENCIA A FAVOR DE TERCEROS. - LA CESIONARIA podrá licenciar la investigación a terceras personas siempre que cuente con el consentimiento de LA CEDENTE en forma escrita.

CLÁUSULA NOVENA. - El incumplimiento de la obligación asumida por las partes en la cláusula cuarta, constituirá causal de resolución del presente contrato. En consecuencia, la resolución se producirá de pleno derecho cuando una de las partes comunique, por carta notarial, a la otra que quiere valerse de esta cláusula.

CLÁUSULA DÉCIMA. - En todo lo no previsto por las partes en el presente contrato, ambas se someten a lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, Código Civil y demás del sistema jurídico que resulten aplicables.

CLÁUSULA UNDÉCIMA. - Las controversias que pudieran suscitarse en torno al presente contrato, serán sometidas a mediación, mediante el Centro de Mediación del Consejo de la Judicatura en la ciudad de Latacunga. La resolución adoptada será definitiva e inapelable, así como de obligatorio cumplimiento y ejecución para las partes y, en su caso, para la sociedad. El costo de tasas judiciales por tal concepto será cubierto por parte del estudiante que lo solicitare.

En señal de conformidad las partes suscriben este documento en dos ejemplares de igual valor y tenor en la ciudad de Latacunga, a los 18 días del mes de febrero del 2025



Maryuri Lizeth Madruñero Michilena
LA CEDENTE

Dra. Idalia Pacheco Tigselema, Ph.D.
LA CESIONARIA

AVAL DE LA TUTORA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En calidad de Tutora del Proyecto de Investigación sobre el título:

“ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LA LEPTOSPIROSIS, ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE EVIDENCIAS”. De Madruñero Michilena Maryuri Lizeth, de la carrera de Medicina Veterinaria, considero que el presente trabajo investigativo es merecedor del aval de aprobación al cumplir las normas, técnicas y formatos previstos, así como también ha incorporado las observaciones y recomendaciones propuestas en la pre-defensa.

Latacunga, 18 de febrero del 2025



MVZ. Alison Cristina Simancas Racines, Mg.

CC:0503001000

DOCENTE TUTORA

AVAL DE APROBACION DEL TRIBUNAL DE TITULACION

En calidad de Tribunal de Lectores, aprobamos el presente Informe de Investigación de acuerdo a las disposiciones reglamentarias emitidas por la Universidad Técnica de Cotopaxi; y, por la Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales; por cuanto, la postulante: Madruero Michilena Maryuri Lizeth, con el título de Proyecto de Investigación: **“ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LA LEPTOSPIROSIS. ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE EVIDENCIAS”**. Ha considerado las recomendaciones emitidas oportunamente y reúne los méritos suficientes para ser sometido al acto de sustentación del trabajo de titulación.

Por lo antes expuesto, se autoriza grabar los archivos correspondientes en un CD, según la normativa institucional.

Latacunga, 18 de febrero del 2025



MVZ. Cristian Fernando Beltrán Romero, Mg.
C.C: 0501942940

LECTOR 1 (PRESIDENTE)



Dr. Jorge Washington Armas Cajas, Mg.
C.C: 0501556450

LECTOR 2 (MIEMBRO)



MVZ. Cristian Neptali Arcos Alvarez, Mg.
C.C: 1803675634

LECTOR 3 (MIEMBRO)

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

**TÍTULO: “ABORDAJE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LA LEPTOSPIROSIS.
ESTRATEGIAS ONE HEALTH MAPA DE EVIDENCIAS”**

Autora:

Madruñero Michilena Maryuri Lizeth

RESUMEN

La leptospirosis es una zoonosis de impacto global que requiere un enfoque integral bajo el paradigma "One Health". Su alta morbilidad y mortalidad, sumadas a las deficiencias en diagnóstico, tratamiento y prevención, la convierten en una amenaza para la salud pública, especialmente en comunidades con saneamiento precario. La transmisión ocurre por contacto con agua, suelo o alimentos contaminados con la orina de animales reservorio, principalmente roedores. El diagnóstico es complejo debido a su sintomatología inespecífica, lo que retrasa el tratamiento y aumenta el riesgo de complicaciones graves. La falta de coordinación entre salud humana, veterinaria y ambiental limita las estrategias de control, perpetuando su transmisión en áreas endémicas. Además, la escasez de pruebas diagnósticas accesibles, la ausencia de una vacuna efectiva para humanos y la insuficiente inversión en saneamiento agravan la situación. Este estudio analiza la evidencia científica sobre leptospirosis en humanos desde la perspectiva "One Health", revisando estudios clínicos y epidemiológicos. Los hallazgos resaltan que los principales factores de riesgo son ambientales y ocupacionales, con diagnóstico basado en pruebas serológicas y moleculares, aunque de acceso limitado. La vacunación sigue siendo ineficaz y la prevención deficiente, con escasas estrategias de educación comunitaria. Se concluye que es esencial fortalecer el enfoque "One Health" para mejorar la vigilancia epidemiológica y la cooperación intersectorial. Se recomienda capacitar al personal sanitario, garantizar acceso a diagnóstico y tratamiento, e impulsar la investigación en vacunas y terapias. La formulación de políticas públicas debe priorizar el control de reservorios animales, el saneamiento y la educación sanitaria para mitigar su impacto en la salud pública y ambiental.

Palabras clave: Leptospira, One Health, Salud humana, Salud animal

TECHNICAL UNIVERSITY OF COTOPAXI

FACULTY OF AGRICULTURAL SCIENCE AND NATURAL RESOURCES

THEME: “CLINICAL EPIDEMIOLOGIC APPROACH TO LEPTOSPIROSIS. ONE HEALTH STRATEGIES EVIDENCE MAP”

Author: Madruñero Michilena
Maryuri Lizeth

ABSTRACT

Leptospirosis is a zoonosis with a global impact that requires a comprehensive approach under the "One Health" paradigm. Its high morbidity and mortality, together with deficiencies in diagnosis, treatment, and prevention, make it a threat to public health, especially in communities with poor sanitation. It is transmitted by contact with water, soil, or food contaminated with the urine of reservoir animals, mainly rodents. Diagnosis is complex due to non-specific symptoms; it delays treatment and increases the risk of serious complications. The lack of coordination among the human, veterinary, and environmental health sectors limits control strategies and perpetuates transmission in endemic areas. In addition, the lack of accessible diagnostic tests, the absence of an effective human vaccine, and underinvestment in sanitation exacerbate the situation. This study analyzes the scientific evidence on human leptospirosis from the "One Health" perspective, reviewing clinical and epidemiological studies. The results show that the main risk factors are environmental and occupational, with diagnosis based on serologic and molecular tests, although access is limited. Vaccination remains ineffective and prevention is inadequate, with few community education strategies. It is concluded that it is essential to strengthen the "One Health" approach to improve epidemiological surveillance and interdisciplinary cooperation. It is recommended that healthcare professionals be trained, that access to diagnostics and treatments be ensured, and that research into vaccines and therapies be promoted. Public policy formulation should prioritize the control of animal reservoirs, sanitation, and health education to mitigate their impact on public and environmental health.

Keywords: Leptospira, One Health, Human Health, Animal Health

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTORÍA	ii
CONTRATO DE CESIÓN NO EXCLUSIVA DE DERECHOS DE AUTOR.....	iii

AVAL DE LA TUTORA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	v
AVAL DE APROBACION DEL TRIBUNAL DE TITULACION	vi
1. INFORMACIÓN GENERAL	1
2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	2
3. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
4. BENEFICIARIOS DEL PROYECTO.....	4
4.1. Beneficiarios directos:	4
4.2. Beneficiarios indirectos:	4
5. OBJETIVOS	4
5.1. Objetivo general:.....	4
5.2. Objetivos específicos:.....	4
6. ACTIVIDADES Y SISTEMA DE TAREAS EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS PLANTEADOS:.....	5
7. FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICO TÉCNICA	7
7.1. Leptospirosis.....	7
7.1.1. La leptospirosis en el marco del enfoque «Una sola salud».....	8
7.1.2. La leptospirosis como enfermedad emergente y desatendida	9
7.1.3. Leptospirosis una enfermedad mundial	9
7.1.4. Leptospirosis en Humanos	11
7.1.5. Leptospirosis en Animales	11
7.2. Biología de la leptospirosis	13
7.2.1. Etiología.....	13
7.2.2. Tipos de Leptospira	13
7.2.3. Patogenicidad	14
7.2.4. Supervivencia de la Bacteria	14
7.2.5. Reservorios	15
7.3. Mecanismo de Transmisión	15
7.3.1. Transmisión en Animales.....	16
7.3.2. Transmisión Zoonótica	16
7.4. Aspectos clínicos.....	17
7.4.1. Diagnóstico Clínico	17
7.4.2. Diagnóstico – Laboratorio.....	18
7.4.3. Tratamiento	20
7.4.4. Prevención.....	22
8. VALIDACIÓN DE LAS PREGUNTAS CIENTÍFICAS O HIPÓTESIS	23

8.1. Hipótesis Nula:	23
8.2. Hipótesis Alternativa:.....	23
9. METODOLOGÍA	24
9.1. Introducción a los Mapas de Evidencia	24
9.2. Metodología y aplicación del Mapa de Evidencias.....	24
9.3. El Mapa de Evidencia.....	24
9.4. El conocimiento científico	25
9.4.1. Brecha entre el conocimiento y la práctica	26
9.4.2. Tipos de estudios	26
9.5. Búsqueda y selección de los estudios	26
9.5.1. Selección de Estudios	27
9.6. Rayyan para gestionar artículos	27
9.7. Caracterización y evaluación de los estudios	28
9.8. Criterios de selección	28
9.9. Matriz de intervención y resultados.....	29
10. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA.....	29
10.1. Búsqueda y selección de los estudios	29
10.1.1. Estrategia de búsqueda de la literatura	29
10.2. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	30
10.2.1. Criterios de Inclusión	30
10.2.2. Criterios de Exclusión.....	31
10.3. Primera Selección de Estudios	31
10.3.1. Selección de estudios a título y resumen	31
10.4. Segunda Selección de Estudios	32
10.4.1. Selección de estudios a texto completo	32
10.5. Caracterización y evaluación de los estudios	33
10.5.1. Extracción de datos	33
10.5.2. Matriz de intervención de los resultados	33
11. RESULTADOS.....	34
11.1. Búsqueda y Selección de los Estudios	34
11.2. Caracterización y evaluación de los estudios	36
11.3. Matriz de intervención y resultados	41
12. DISCUSIÓN.....	47
13. PRESUPUESTO DEL PROYECTO	48
14. IMPACTOS (TÉCNICOS, SOCIALES, AMBIENTALES O ECONÓMICOS).....	48

14.1.1. Impactos técnicos.....	48
14.1.2. Impactos sociales.....	48
14.1.3. Impactos ambientales	49
14.1.4. Impactos económicos.....	49
15. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:	50
16. BIBLIOGRAFÍA.....	51

1. INFORMACIÓN GENERAL

Título del Proyecto: Abordaje Clínico Epidemiológico de la Leptospirosis. Estrategias "One Health". Mapa de Evidencias.

Fecha de inicio: octubre 2024

Fecha de finalización: febrero 2025

Lugar de ejecución: La investigación se desarrolló en la Universidad Técnica de Cotopaxi, en la Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales. Aprovechando los recursos académicos disponibles, como las bibliotecas y el acceso a bases de datos especializadas, se llevó a cabo un análisis detallado de la literatura existente y se recopilaron datos previos provenientes de fuentes científicas, informes técnicos y documentos relevantes. Este entorno universitario proporcionó las condiciones adecuadas para realizar un estudio exhaustivo y riguroso, basado en información secundaria accesible a través de plataformas digitales y recursos documentales especializados.

Facultad que auspicia: Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales.

Carrera que auspicia: Medicina Veterinaria

Tutora: Mvz. Alison Cristina Simancas Racines. Mg.

Coordinador del Proyecto

Nombre/s: Maryuri Lizeth Madruñero Michilena

Correo electrónico: maryuri.madrurnero8057@utc.edu.ec

Área de Conocimiento: 72 Medicina - 64 Veterinaria

Línea de investigación: Producción y biotecnología animal

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Esta investigación, considero imprescindible abordar la leptospirosis desde una perspectiva integral, ya que se trata de una enfermedad zoonótica de un gran impacto significativo tanto en salud humana, animal y ambiental. Su presencia continua en diversas regiones presentando una amenaza latente para la salud pública, especialmente llegando afectar a comunidades con condiciones sanitarias deficientes. La alta capacidad de transmisión de *Leptospira* y su asociación con factores ambientales adversos refuerzan la necesidad de establecer estrategias efectivas de vigilancia y control. Desde un enfoque clínico y epidemiológico, esta investigación cobra una gran importancia al permitir el análisis de los principales patrones de transmisión, la identificación de poblaciones en mayor riesgo y la evaluación de estrategias preventivas que optimicen los recursos disponibles. La información obtenida beneficiará a profesionales de la salud humana y veterinaria, epidemiólogos, investigadores y tomadores de decisiones en salud pública, además es importante sensibilizar a comunidades vulnerables sobre los riesgos y medidas preventivas necesarias para reducir la propagación de la enfermedad. El enfoque "One Health" es clave en este estudio, ya que permite comprender la conexión entre la salud ambiental, salud animal y salud humana. Al integrar estos tres pilares fundamentales, se facilita el diseño de estrategias que no solo se centren en el tratamiento de los casos clínicos, sino que aborden la prevención a través del control de reservorios animales, la mejora del saneamiento ambiental y la educación sanitaria en poblaciones de riesgo.

Además, la creación de un "Mapa de Evidencias" en este estudio, constituye un aporte esencial en esta investigación, ya que permitirá visualizar de manera resumida desde lo micro a lo macro, es decir; se plasmará la información relevante e importante desde las características de la bacteria "Leptospira", la epidemiología, pruebas diagnósticas, tratamientos humanos/animales, prevención, control y por último la parte política. Esta herramienta será de gran utilidad para la planificación de estrategias de control, facilitando la elección/selección de decisiones informadas tanto en el ámbito clínico como en formulación de políticas públicas y sanitarias.

3. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de alta relevancia epidemiológica que continúa representando un desafío en la salud pública tanto en regiones tropicales y subtropicales. Sin embargo, a nivel mundial representa uno de los problemas más críticos debido a la falta de atención e interés sobre su fisiopatología, diagnóstico y tratamientos; debido a que la enfermedad presenta un cuadro inespecífico que suele confundirse con varias infecciones febriles como el dengue o malaria (1). En la actualidad, existen países donde ciertos fármacos (antibióticos) y pruebas serológicas/moleculares son limitados debido a la escases de recursos económicos. La poca información ante las políticas públicas puede llegar a obstaculizar la confirmación de casos infecciosos. Sin embargo, en varias regiones, la limitada inversión en la salud pública y la falta de capacitación en saneamiento básico llegan a dificultar la aplicación de medidas de control y un manejo adecuado de la leptospirosis (2). Desde una perspectiva epidemiológica, la leptospirosis no es considerada una enfermedad de notificación obligatoria en muchos países, debido a la insuficiencia de datos actualizados sobre su distribución geográfica lo que provoca un desafío en el control y prevención. Por ende, la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis en muchas áreas endémicas es deficiente debido a la falta de inversión en sistemas de monitoreo lo cual puede llegar a dificultar la identificación de zonas críticas de alto riesgo lo cual agrava el subregistro de casos infecciosos. Sin información epidemiológica confiable, los brotes pueden pasar de desapercibidos hasta alcanzar niveles alarmantes, aumentando la morbimortalidad asociada a la enfermedad por falta de capacitación medica por diagnósticos tardíos, deficiencias de atenciones médicas y ausencias de medidas preventivas (3).

La falta de control e información sobre los reservorios (ratas) continúan propagando la infección, perpetuando la transmisión en zonas endémicas. Además, el escaso respaldo de los gobiernos y el sector privado en la inversión ante el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas, vacunas y terapias más eficaces limita las posibilidades de control de la enfermedad (4).

4. BENEFICIARIOS DEL PROYECTO

4.1. Beneficiarios directos:

- ✓ Comunidades rurales y periurbanas
- ✓ Profesionales de la salud pública y epidemiólogos
- ✓ Veterinarios y profesionales del sector animal

4.2. Beneficiarios indirectos:

- ✓ Gobiernos y autoridades sanitarias
- ✓ Investigadores y académicos
- ✓ Industria de la salud y farmacéutica.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

Identificar estudios sobre la aplicación de la estrategia “One Health” en la vigilancia, prevención y control de infecciones zoonóticas en humanos y animales, mediante una revisión sistemática y un mapa de evidencias, reconociendo vacíos y oportunidades de intervención en salud pública.

5.2. Objetivos específicos:

- 1) Realizar una revisión sistemática de los estudios clínicos y epidemiológicos sobre leptospirosis en humanos, identificando las evidencias que aborden la aplicación de la estrategia "One Health" en su prevención, diagnóstico y control.
- 2) Sintetizar y clasificar los estudios recopilados sobre la implementación de la estrategia "One Health" en el manejo de la leptospirosis, indicando factores epidemiológicos y no epidemiológicos que faciliten su comprensión.
- 3) Elaborar un mapa de evidencias sobre la estrategia "One Health" en la prevención, diagnóstico y control de la leptospirosis, identificando vacíos y oportunidades de intervención.

6. ACTIVIDADES Y SISTEMA DE TAREAS EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS PLANTEADOS:

OBJETIVOS	ACTIVIDAD	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>1. Realizar una revisión sistemática de los estudios clínicos y epidemiológicos sobre leptospirosis en humanos, identificando las evidencias que aborden la aplicación de la estrategia "One Health" en su prevención, diagnóstico y control.</p>	<p>1.- Búsqueda y recopilación de información mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science, etc.). ✓ Palabras claves relacionados con leptospirosis, humanos/animales, y la estrategia "One Health". 	<p>2.- Selección de estudios mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Procesos de análisis y selección realizada en dos fases: títulos/resúmenes y textos completos. ✓ Optar estudios mediante criterios de inclusión y exclusión (población, idioma, año de publicación, tipo de estudio, etc.) 	<p>3.- Diagrama de flujo PRISMA:</p> <p>Representación gráfica del proceso completo de búsqueda y selección, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Registros identificados. ✓ Estudios evaluados en cada etapa. ✓ Estudios incluidos en el análisis final.

<p>2. Sintetizar y clasificar los estudios recopilados sobre la implementación de la estrategia "One Health" en el manejo de la leptospirosis, indicando factores epidemiológicos y no epidemiológicos que</p>	<p>1.- Organización y análisis de la información recopilada mediante:</p> <p>✓ Identificación de estudios que evalúen específicamente el impacto de la estrategia "One Health" en la</p>	<p>2.-Revisión y organización mediante:</p> <p>✓ Las evidencias recopiladas y analizadas a texto completo.</p> <p>✓ Clasificación por temas o categorías clave</p>	<p>3.-Matriz estructurada a base de datos mediante:</p> <p>✓ Información clave de los estudios (autor, año, diseño del estudio e idioma).</p>
<p>faciliten su comprensión.</p>	<p>medicina humana y medicina veterinaria.</p>	<p>(prevención, control, epidemiología, tratamientos, diagnóstico, serogrupos)</p>	<p>✓ Clasificación de las evidencias según categorías clave: prevención, diagnóstico, control y componentes de "One Health".</p>

<p>3.Elaborar un mapa de evidencias sobre la estrategia "One Health" en la prevención, diagnóstico y control de la leptospirosis, identificando vacíos y oportunidades de intervención.</p>	<p>1. Identificación y evaluación del impacto en la salud pública y veterinaria</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analizar los efectos de las intervenciones en la reducción de casos de leptospirosis en humanos y animales. ✓ Identificar casos de éxito donde las intervenciones veterinarias hayan demostrado un impacto positivo. 	<p>2.-Diseño del mapa de evidencias mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Un marco conceptual para integrar los hallazgos, mostrando las relaciones entre factores de riesgo, intervenciones y resultados. <p>2.2- Documentación y síntesis de resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redacción del informe. • Propuestas de recomendaciones. 	<p>3.-Mapa de evidencias estructurado:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Representación gráfica clara que integre los factores de riesgo, intervenciones veterinarias y resultados en salud pública y veterinaria.
--	--	--	---

7. FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICO TÉCNICA

7.1.Leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica provocada por una bacteria del género *Leptospira*. En el año 1883, el Doctor Louis Landouzy fue el primer médico francés en descubrir y reconocer la leptospirosis como una enfermedad humana distintiva, reconociéndola como una entidad clínica disímil. En el año 1886 el médico alemán Adolf Weil observó nuevos signos clínicos propios de la enfermedad como fiebre repentina, dolor de cabeza, dolor muscular, vómitos, escalofríos, sudoración excesiva y repentina, adicional con el pasar del tiempo

empezaban con problemas hepáticos y renales, esto se descubrió en trabajadores agrícolas (5). Se dio origen como una enfermedad ocupacional asociada principalmente en actividades relacionadas con la agricultura, mantenimiento del alcantarillado y la ganadería, asociando su transmisión por contacto directo con orina, agua, o suelo contaminado con secreciones de reservorios de los animales, como roedores, perros y ganado infectados (6).

Durante el siglo XX en el año 1907, el Doctor Adolf Weil y el japonés Kenzo Hirota realizaron los primeros estudios en la patogenia, aislando la bacteria del cuerpo humano, llegando así a identificar múltiples serovares de *Leptospira* que llegan a afectar no solo a seres humanos sino también animales. En 1930 descubrieron que el principal factor de contagio eran los roedores (ratas) infectando a las personas por medio de la orina de los animales infectados. Con varios estudios reconocieron diversas formas clínicas de la enfermedad, es decir, que entendieron que llega a evolucionar desde los cuadros leves hasta cuadros graves, logrando así desarrollar complicaciones potencialmente mortales en los pacientes, logrando alcanzar una mortalidad del 10%. Con el pasar de los años y varios estudios han confirmado que la infección puede ocurrir transplacentariamente en mujeres embarazadas provocando daños a los órganos vitales en la madre como al feto, en algunas ocasiones pueden presentar abortos, partos prematuros hasta muertes fetales (7).

7.1.1. La leptospirosis en el marco del enfoque «Una sola salud»

El concepto de “One Health” hace referencia al bienestar tanto de personas, animales y medio ambiente, con la colaboración de varias disciplinas a nivel local, nacional y mundial. La leptospirosis es considerada una enfermedad de alto impacto significativo en la salud de diversas regiones del mundo. En los últimos años se ha elevado la preocupación por posibles epidemias o pandemias por enfermedades zoonóticas. Por ende, se debe tener un enfoque colaborativo multisectorial «Una sola salud» y en enfermedades zoonóticas (8).

La leptospirosis es un ejemplo de que la medicina humana, medicina veterinaria y salud ambiental se relacionan constantemente entre ellos. Los esfuerzos son de control y prevención por ende podrían ser multidisciplinarios y multisectoriales, lo que los convierte en un candidato idóneo para el enfoque de «Una sola salud». Las brechas actuales para la detección, vigilancia y respuesta a la leptospirosis logran dificultar los programas de control y bienestar de las comunidades más vulnerables. Es importante proporcionar información crítica para que los responsables puedan centrarse más en las áreas de riesgo (9).

7.1.2. La leptospirosis como enfermedad emergente y desatendida

La leptospirosis es considerada una enfermedad emergente, por ende, es considerada un problema creciente y desatendido dentro de la salud pública. La enfermedad de leptospirosis se le reconoce como una de las enfermedades con alto potencial epidémico, debido al gran impacto dentro de la salud en varias partes del mundo. Esta enfermedad sirve como un claro ejemplo de "Una sola salud", donde la interacción entre humanos, animales y ecosistemas podría mejorar la comprensión sobre la enfermedad y llegando a fortalecer nuevas estrategias de control. Con el pasar de los años el número de casos notificados por leptospirosis es asociado gracias a los desastres naturales e inundaciones y hasta el cambio climático; en un estudio se registraron brotes notables en algunos países como Nicaragua, Perú, Ecuador, India, Malasia, Yakarta, Mumbai y Filipinas (10).

En los últimos años, la leptospirosis ha recibido mayor atención en las actividades recreativas al aire libre y expediciones militares. El impacto en la salud humana puede ser grave, ya que la enfermedad puede requerir hospitalización y resultar en pérdida de días de trabajo. Además, los brotes de leptospirosis pueden sobrecargar los sistemas de salud y ocasionar importantes problemas económicos y sociales. Por lo general, la leptospirosis pasa desapercibida y no se diagnostica a tiempo ni se notifica correctamente (11).

7.1.3. Leptospirosis una enfermedad mundial

Ante el mundo, la leptospirosis es considerada una de las enfermedades más “desatendidas” por falta de atención e interés. Sin embargo, es una de las enfermedades zoonóticas con un alto índice de morbilidad en las zonas rurales, debido al contacto directo con alimentos y animales infectados (7). Por ende, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró la Leptospirosis como un potencial epidémico especialmente en épocas de lluvias (12).

Entre el 2007 y 2013 en la base de datos HealthMap se encontraron amenazas emergentes para la salud pública con al menos 787 alertas globales de la leptospirosis. En el año 2022 se realizó una encuesta sistemática donde la morbilidad y la mortalidad de la leptospirosis fueron altas (63%) en las regiones de carga mundial Asia, Oceanía, el Caribe, América Latina Andina, Central y Tropical, y África subsahariana oriental (13).

Gracias a la OMS (Organización Mundial de la Salud) existe una estimación de la incidencia sobre las leptospirosis en las Américas; la cual aumenta cada vez más con el pasar de los años, se realizó un estudio donde presenta una estimación de 12.5 casos por cada 100,000 habitantes y una incidencia mundial de 5.1 casos por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, se ha observado aspectos en la leptospirosis animal similares entre América Latina y el Caribe, gracias a la frecuencia de serovares en animales domésticos. Las políticas en estos continentes carecen de una integración significativa de información al igual que programas de prevención y control (14).

En África se realizó una revisión sistemática sobre la epidemiología de la leptospirosis. En la actualidad, África es uno de los países más desatendidos ante las enfermedades en seres humanos. Sin embargo, presenta una prevalencia en pacientes hospitalizados entre el 2.3% y el 19.8% en pacientes con fiebre persistente. Presenta una incidencia en el Océano Índico el cual varía entre 3 y 101 por cada 100.000 personas al año, a diferencia de Tanzania continental la incidencia alcanza entre 75 a 102 casos por cada 100.000 habitantes por año (15).

En Brasil, la leptospirosis se consideró una enfermedad de notificación obligatoria, la cual se implementaron actividades de vigilancia en todo el país. Este país presenta un gran número de casos anuales reportados de leptospirosis con un promedio de 3890 casos anuales y una tasa de letalidad aproximada del 10% (16).

La letalidad de la leptospirosis en América Latina varía significativamente entre países como Ecuador, Brasil, México y Colombia, influenciada por factores ambientales y socioeconómicos. En Brasil, un estudio reportó una tasa de letalidad promedio del 5% en el estado de Rio Grande do Sul, con una mayor incidencia en individuos con vulnerabilidad social (17).

En Colombia, la letalidad fue del 2.3% durante un período de estudio, con un riesgo asociado a factores hidroclimáticos como la temperatura y la humedad (18). En Ecuador, la tasa de letalidad fue del 3.06%, con una mayor incidencia y mortalidad en hombres adultos jóvenes, especialmente durante las temporadas de lluvia (19).

En México, la tasa de letalidad fue notablemente alta, alcanzando el 12.8%, con una mayor mortalidad en hombres y en entornos urbanos (20). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha estimado 10.702 casos de leptospirosis anualmente, de los cuales el 7,2% son de Ecuador, la cuarta prevalencia más alta después de Brasil, Perú y Colombia. A nivel internacional, Ecuador ocupa el puesto 18 con una incidencia anual de

leptospirosis de 11,6 por millón de personas. El Ministerio de Salud (MS) ecuatoriano estimó una incidencia anual de un caso por cada 100.000 personas a nivel nacional, con 547 casos reportados entre 2016 y 2020, principalmente en las provincias costeras (21).

7.1.4. Leptospirosis en Humanos

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de gran importancia mundial que llega a afectar a más de 1 millón de personas en todo el mundo cada año. La infección humana por *Leptospira* se produce a través del contacto directo o indirecto con la orina de un huésped mamífero infectado (22). Sin embargo, se ha considerado que la fuente más importante de provocar infección humana son los roedores los cuales son los huéspedes más comunes de *Leptospira* patógena. El papel de las ratas fue descubierto en 1917, años más tarde fue reconocida la infección canina con *L. interrogans*, *serovares icterohaemorrhagiae*, canícola y del ganado (23). El contacto directo con animales infectados son veterinarios, granjeros, mataderos y otras ocupaciones que requieren contacto con animales. El contacto indirecto es en trabajadores de alcantarillado, mineros, soldados, limpiadores de fosas sépticas, guardabosques, trabajadores de cultivo de arroz y trabajo agrícola. (24). La ocupación es un factor de riesgo significativo para las personas. La leptospirosis en humanos es a menudo considerada una enfermedad inespecífica debido a que las pruebas diagnósticas carecen de sensibilidad, lo cual hace que la mayoría de casos no se reconozcan ni se informen (25).

7.1.5. Leptospirosis en Animales

Existen investigaciones locales en Centroamérica están indicando la importancia de la leptospirosis en animales, dado que se ha registrado una prevalencia alta de la enfermedad en bovinos (31-83%), equinos (18-76%), porcinos (17-75%) y caninos (27-65%), entre otros animales (26). Sin embargo, los roedores, especialmente ratas y ratones, son los principales portadores y pueden transmitirla a través de su orina, saliva u otros fluidos corporales. Considerando que los roedores representan el grupo de mamíferos más exitoso y diversos de todo el mundo, constituyendo más del 40 % de todas las especies de mamíferos y una elevada cantidad de espiroquetas en la orina en comparación con otras especies de animales (27).

La leptospirosis en animales es una enfermedad bacteriana que causa grandes pérdidas económicas en la industria ganadera. Existen varios estudios sobre la prevalencia de

enfermedades infecciosas en el ganado bovino, el cual se han concentrado en siete países (Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, Perú, Trinidad, Tobago, y Venezuela). La leptospirosis bovina se ha registrado en todo el mundo, la cual se considera una de las enfermedades zoonóticas con grandes pérdidas económicas en la industria (28). En la actualidad tiene un alto nivel de ocupaciones como son los trabajadores agrícolas, médicos veterinarios y ganaderos. Sin embargo, la infección en vacas se da gracias a *Leptospira borgpetersenii serovar Hardjo* es uno de los serovares más comunes en el ganado, provocando una infección crónica provocando abortos, problemas de fertilidad y baja producción lechera (29).

Existen estudios en Tanzania, los cuales han informado sobre la leptospirosis porcina; se realizó una encuesta serológica en 100 cerdos, utilizando la prueba MAT mostró un alto porcentaje de cerdos positivos para *L. Kirschneri serovar Sokoine* (41%) y para *L. borgpetersenii serovar Kenia* (27%) llegando a provocar pérdidas económicas en las granjas porcinas debido a las muertes fetales, aborto, infertilidad y el nacimiento de lechones débiles, también se ha informado de la subfertilidad evidenciada por la reducción del tamaño de las camadas (30).

En una investigación en Uganda, se encontró ADN leptospiral en el 10% de los cerdos en un matadero urbano, comentando una circulación generalizada de serovares patógenos. En la región amazónica, se identificó *Leptospira interrogans* en el moco cervical-vaginal de cerdas, lo cual indica la posibilidad de transmisión venérea. Sin embargo, estudios han demostrado una alta prevalencia de leptospirosis en diversas regiones lo que subraya la necesidad de mejorar las prácticas de manejo y control de la enfermedad (31).

Infección por *Leptospira* entre animales en contacto cercano con humanos en diferentes áreas geográficas de Vietnam. A nivel mundial, los serovares predominantes en las poblaciones de perros difieren de un país a otro, un estudio realizado en las áreas geográficas de vietnam donde la seroprevalencia se destacó más en Thai Binh (25%), al felino se le considera un alimento especial que provoca el aumento del riesgo de transmisión. La seroprevalencia general en felinos fue mayor que la reportada en estudios similares en Massachusetts, Malasia y Lisboa (32). A diferencia de *Canicola* e *Icterohaemorrhagiae* han sido considerados los serogrupos más prevalentes en caninos de Brasil (33), los signos más característicos que han presentado tanto canino se presentan con una variedad de signos clínicos que pueden incluir letargo, anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, oliguria, y en algunos casos, ictericia y hemorragias (34). En felinos son más predisponentes a insuficiencia renal o hepática, pero con el tiempo no existen bastantes estudios que tengan claro la alta incidencia de la leptospirosis en felinos (35).

7.2. Biología de la leptospirosis

7.2.1. Etiología

La *Leptospira* es un género de bacterias espiroquetas, estas bacterias son delgadas, helicoidales y móviles en forma de espiral con sus extremos forma de gancho, midiendo entre 6-20 μm de largo y aproximadamente 0.1 μm de diámetro. Su motilidad se debe a la presencia de dos flagelos internos (endoflagelos) polares periplásmicos. La pared celular de la bacteria está compuesta por lipopolisacárido (LPS) el cual es un homólogo a otras bacterias gram negativas (36). La leptospira se clasifica dentro del filo *Spirochaetes*, se han identificado más de 250 serovares agrupados en dos especies principales: *Leptospira interrogans*, de naturaleza patógena, y *Leptospira biflexa*, saprófita y no patógena. Son aerobias obligadas y presentan un crecimiento lento (37).

7.2.2. Tipos de *Leptospira*

El género *Leptospira* forma una rama profunda y única de espiroquetas y se clasifica en la familia Leptospiraceae. El género *Leptospira* es muy diverso y complejo el cual contiene 64 especies genómicas y 300 serovares identificados hasta la fecha (38). El género se divide en dos como "Saprófitos" que contienen especies aisladas en su entorno natural y no son responsables de infecciones y el otro género que son los "Patógenos" que contienen todas las especies responsables y provocan una infección en humanos y/o animales (39).

Leptospira más comunes en humanos se relaciona con zona de ubicación y condiciones climáticas en donde se encuentran *L. interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae* donde es más frecuente en áreas urbanas, transmitida principalmente por ratas. Este tipo de leptospira está asociada a formas graves como la enfermedad de Weil; *L. interrogans* serovar *Copenhageni* está vinculada por las ratas en entornos urbanos y rurales; *L. interrogans* serovar *Canicola* es transmitida por perros, afectando a personas en contacto directo; *L. interrogans* serovar *Pomona* se relaciona con el ganado bovino y porcino en zonas rurales; *L. borgpetersenii* serovar *Hardjo*, cuya transmisión ocurre principalmente a través del ganado bovino; y *L. Kirschneri* serovar *Grippotyphosa* este tipo está asociada a la fauna silvestre y exposición a agua contaminada. Estas serovariedades son responsables de la mayoría de los casos de leptospirosis en humanos, dependiendo de las condiciones epidemiológicas y los reservorios animales en cada región. Estas serovariedades son responsables de la mayoría de los casos de leptospirosis

en humanos, dependiendo de las condiciones epidemiológicas y los reservorios animales en cada región (40).

7.2.3. Patogenicidad

Las leptospiras tienen la tendencia a provocar enfermedades renales crónicas a los principales animales portadores; la orina de los animales infectados con *Leptospira* contiene grandes cantidades de bacterias las cuales tienden a acumularse en los túbulos renales del huésped, colonizando y multiplicándose rápidamente desde el inicio de contagio, por ende, esta bacteria se libera en el medio ambiente a través de la orina, contaminando suelos, aguas y alimentos (41).

Las leptospiras ingresan al organismo a través de abrasiones en la piel, mucosas o por ingestión de agua y alimentos contaminados. Una vez en el cuerpo, se multiplican y se distribuyen por el torrente sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo, evadiendo el sistema inmunológico. Usando un movimiento en sacacorchos, atraviesan tejidos y debilitan barreras endoteliales al unirse a la cadherina vascular, lo que puede provocar hemorragia pulmonar leptospiral (LPHS). En los riñones, causan nefritis intersticial, necrosis tubular y disfunción hepática, exacerbadas por deshidratación e hipovolemia, agravando el daño renal. Si ya existe una hipovolemia bien marcada por deshidratación contribuyen al deterioro de la función renal (42).

La leptospirosis es una enfermedad multisistémica en la que varios órganos se ven afectados. Sin embargo, la disfunción hepática resulta una de las alteraciones en las funciones intercelulares de los hepatocitos uniones por espiroquetas, con fuga de bilis a la circulación reflejando bioquímicamente una hepatopatía colestásica. Ahora si bien las leptospiras patógenas tienen efectos citotóxicos directos en las plaquetas, observándose *in vitro* destrucción y falta de adherencia de las plaquetas. Una vez que el huésped genera una respuesta inmune adquirida, las leptospiras se eliminan a través de la sangre llegando a persistir como biopelícula en el ojo en los túbulos renales (43).

7.2.4. Supervivencia de la Bacteria

Las bacterias de leptospiras sobreviven en el medio ambiente, más si existe un contacto directo en las superficies de agua, en ríos estancados, con temperaturas de 28°C a 30°C, pH ligeramente alcalino (6,2 a 8), bajo tenor de sales, sin incidencia de luz artificial. Las especies patógenas pueden llegar a sobrevivir por varios días o meses en el barro o en el agua. En aguas con alta

salinidad o en aguas residuales, tomando en cuenta que el tiempo de supervivencia es limitado a unas pocas horas (44). Las lluvias intensas y las inundaciones crean mayores oportunidades para la exposición y transmisión (p. ej., charcos de agua en las aceras, etc.). *Leptospira* spp. es resistente y es capaz de cambiar la especificidad y virulencia de su huésped ante a las presiones ambientales. Por ende, el cambio climático afecta directamente a los cambios sociológicos (45).

7.2.5. Reservorios

Los reservorios de la *Leptospira* son principalmente animales que pueden albergar y excretar la bacteria sin mostrar síntomas clínicos significativos. El reservorio infectado mantiene a la bacteria dentro de sus riñones, luego la bacteria de *Leptospira* sale del cuerpo del huésped a través de la orina y continúa su ciclo de vida dentro del medio ambiente. Los principales reservorios son los roedores, especialmente *Rattus norvegicus* (rata noruega) y *Rattus rattus* (rata negra), los cuales son los principales reservorios de *Leptospira* spp., especialmente la *Leptospira interrogans*, que es una de las especies más patógenas (46) (47).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los roedores tienen la capacidad de transmitir una gran cantidad de patógenos microbianos, su transmisión presenta un alto riesgo para la salud pública. Por ende, los roedores son uno de los principales portadores de varias enfermedades zoonóticas, albergando al menos 85 agentes patógenos únicos que pueden llegar a infectar a humanos y otros animales (48). La epidemiología de la leptospira tiene una relación estrecha con el ecosistema y algunos serovares específicos de *Leptospira* y huéspedes de mantenimiento. Por ejemplo, los roedores son los reservorios de los serogrupos *Icterohaemorrhagiae* y *Ballum*, cerdos de los serogrupos *Pomona* y *Tarassovi*, los caballos de los serogrupos Bratislava, bovinos y ovinos de los serogrupos Sejroe. En los últimos 30 años, ha aumentado constantemente la incidencia de la leptospirosis en reservorios conocidos y en especies nunca antes detectadas. Los cuales varían sus especies, clases y orden incluyendo especies como las aves (gaviotas, palomas, ibis y búhos), reptiles y peces (49).

7.3. Mecanismo de Transmisión

La leptospirosis puede transmitirse a los humanos o animales a través de diversos mecanismos. La bacteria *Leptospira* ingresa al cuerpo de los animales y seres humanos principalmente a través de ingestión de alimentos contaminados, abrasiones o cortes en la piel, contacto a través

de las membranas mucosas y la conjuntiva (nariz, boca) o por inhalación a través de aerosoles. La exposición prolongada al agua contaminada, que puede macerar la piel, también es una ruta sospechada de infección (50). Una vez que la bacteria ha penetrado estas barreras, puede diseminarse hematógicamente a múltiples órganos (51). Sin embargo, la piel sana/intacta es una barrera crucial contra la infección, y las exposiciones de baja dosis a través de la piel intacta pueden no ser suficientes para causar infección (52).

Existen varios factores asociados principalmente con las malas condiciones de vida de los seres humanos; como pisos de tierra, estar cerca de aguas residuales, falta de saneamiento, caminar descalzo y heridas descubiertas. En una investigación de doce estudios analizados, once identificaron que caminar descalzo representa un factor de riesgo significativo. Estos estudios resaltan la gran importancia de considerar estas malas condiciones como una vía potencial de exposición, especialmente en contextos donde el contacto directo con suelos o aguas contaminadas. Un estudio en Nueva Zelanda observó un riesgo elevado con el uso de ropa protectora de los trabajadores en los mataderos (53).

7.3.1. Transmisión en Animales

En animales su transmisión es más común a través de agua contaminada, alimentos contaminados y hasta por mordeduras. Existe un estudio donde la bacteria se ha detectado en fluidos reproductivos de bovinos, equinos, ovinos y porcinos. Sin embargo, también existe la infección a través de biotecnologías reproductivas como la transferencia de embriones o la inseminación artificial (54).

7.3.2. Transmisión Zoonótica

En la actualidad, los seres humanos se han considerado como los “huéspedes accidentales” debido a que no pueden transmitir la enfermedad. La infección ocurre cuando la *Leptospira* penetra a través de membranas mucosas (bucales y oculares) o piel lesionada, una vez que la *Leptospira* patógena llega al torrente sanguíneo, puede causar lesiones sistémicas o locales. Teniendo en cuenta que el contagio es por contacto con la orina o tejidos de animales infectados, o de manera indirecta es decir por alimentos contaminados (54). Después del ingreso se empiezan a observar diferentes manifestaciones clínicas durante en su etapa inicial y fases tardías de esta enfermedad la cual presenta una gravedad dependiendo según el serovar, el tamaño del inóculo, la edad del paciente y el estado de salud. Durante la fase temprana (3 a 7 días), las leptospiras se diseminan rápidamente y se empieza a replicar en el torrente sanguíneo,

migrando posteriormente al hígado, pulmón, bazo riñones y otros órganos. La mayoría de los individuos infectados (~90%) no presentan síntomas o en algunas ocasiones presentan síntomas leves como fiebre, dolor de cabeza, mialgia, náuseas, vómitos, malestar e hiperemia conjuntival (55).

7.4.Aspectos clínicos

7.4.1. Diagnóstico Clínico

La leptospirosis se muestra en diversas manifestaciones clínicas, que van desde la asintomática/leve hasta una enfermedad grave. Existen pacientes que suelen tener complicaciones que involucran varios órganos, lo que presenta una tasa de mortalidad del 40% de los casos. El diagnóstico y el tratamiento a tiempo pueden ayudar a reducir la gravedad de la infección, en algunas ocasiones no siempre se dispone de pruebas diagnósticas de laboratorio, especialmente en los países de bajos ingresos (56).

La leptospirosis normalmente se presenta como una enfermedad febril aguda e inespecífica con varios signos y síntomas similares al dengue, influenza y enfermedades rickettsiales. Si el personal médico no logra diagnosticar o tratar a tiempo, la leptospirosis progresa a una enfermedad más grave como una disfunción hepática, renal, pulmonar, o en casos más graves hemorrágicas como se observa en el síndrome hemorrágico pulmonar (57).

7.4.1.1.Fase de incubación - Leptospirosis Leve

En el período de incubación puede ser de 7 a 14 días, llegando a presentar los síntomas en 2 días o en 1 mes después de la exposición. Muchos pacientes llegan a presentar un inicio agudo de fiebre, escalofríos y dolor de cabeza, aparte pueden ir acompañados de mialgias que llegan afectar la parte baja de la espalda y las pantorrillas, a más de eso pueden llegar a provocar vómitos/náuseas y dolor abdominal (58).

7.4.1.2.Presentación - Leptospirosis Moderada

La forma leve consiste en un cuadro clínico pseudogripal, que consiste en cefalea frontal intensa, escalofríos y fiebre. En algunos pacientes llegan a presentar dolor muscular intenso, especialmente en las pantorrillas, espalda y dolor en el abdomen que están acompañados con

náuseas y vómitos. Pueden aparecer otros síntomas como fotofobia, dolor faríngeo, erupciones cutáneas, desorientación, y tos que pueden presentar expectoración hemoptoica (59).

El hallazgo más característico para la identificación de la leptospirosis es la exploración conjuntival, presenta sufusión conjuntival (dilatación de los vasos conjuntivales sin exudado purulento) más ocurrente en leptospirosis que otras enfermedades infecciosas, en algunos hallazgos oculares suelen incluir hemorragias subconjuntivales con ictericia. Un signo poco común en la leptospirosis son las erupciones cutáneas maculares, papulares, eritematosas o hemorrágicas. En algunos estudios han presenciado adenopatías, eritema faríngeo, hepatomegalia y esplenomegalia (60).

7.4.1.3. Leptospirosis grave

En la fase grave se caracteriza por la difusión múltiple de órganos como el hígado, riñones, pulmones y cerebro. En esta fase se le conoce como síndrome de Weil el cual suele cursar con ictericia con disfunción renal. En Europa el serotipo Icterohaemorrhagiae es el responsable más característico de la leptospirosis, el cual llega a presentar cuadros similares a la leptospirosis leve. Cuando existe la presencia de ictericia suele ser bien notoria, pero no suele relacionarse con necrosis hepatocelular o insuficiencia hepática, pero a la exploración física se presenta una hepatomegalia dolorosa o esplenomegalia. Sin embargo, cuando existe una afectación renal generalmente en una insuficiencia renal avanzada se presenta con anuria el cual es candidato a diálisis (61).

En una afección pulmonar suele presentar tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que suelen estar relacionados con hemorragias parenquimatosas pulmonares. Es recomendable realizar placas de Rx de tórax el cual suelen aparecer condensaciones alveolares debidas a hemorragias pulmonares normalmente estos infiltrados son más frecuentes en zonas periféricas de los lóbulos inferiores pulmonares (62).

7.4.2. Diagnóstico – Laboratorio

7.4.2.1. Método de diagnóstico Directo

Microscópico: Se divide en dos, microscopía directa y de contraste de fase de campo oscuro el cual se emplea para detectar la leptospira por medio de fluidos corporales como sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). La leptospira se puede visualizar por su apariencia

morfológica (bastones delgados, brillantes y activamente móviles). Sin embargo, estudios comentan que es difícil analizar los falsos positivos/negativos. Este método puede combinarse con tinciones de plata (tinción estrella de Warthin) o la inmunotinción con anticuerpos específicos y tiene una desventaja debido a infecciones tempranas (63).

Método molecular: La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sirve como diagnóstico rápido y efectivo, esto es posible gracias a la PCR directa y sus variantes en muestras de fluidos del paciente el cual sirve para etapas tempranas y en recuperación de la infección. Esta prueba tiene la ventaja de que puede detectar el ADN de la bacteria. Se realizó un estudio con la PCR en 103 pacientes con presencia de meningitis por causa desconocida con resultados de hasta un 39.08% de sospechosos positivos (63).

Examinación Histopatológica: Es una prueba para identificar cambios tisulares, los cuales son cambios característicos en los tejidos tanto en seres humanos como animales. Se realiza con los tejidos renales, pulmonares, hepáticos, cardíacos o de bazo, se realiza mediante tinciones con hematoxilina-eosina (H/E) el cual evalúa la arquitectura general del tejido tanto como inflamación o necrosis por la bacteria, la otra tinción es especial se realiza con tinción de plata de Warthin-Starry o inmunohistoquímica el cual evalúa directamente las espiroquetas de la leptospira en los tejidos (64).

7.4.2.2. Método Indirecto

Este tipo de métodos se los conoce como “métodos serológicos”, se utilizan para la detección de la enfermedad después del sexto día de infección (65).

Ensayo de aglutinación microscópica test (MAT): Es el estándar de oro para detectar leptospiras, evaluando anticuerpos en la sangre de pacientes mediante su interacción con antígenos vivos de la bacteria, cultivados de 7 a 12 días. La reacción antígeno-anticuerpo se observa como aglutinación bajo un microscopio de campo oscuro. Aunque es sensible, requiere múltiples serovares como antígenos y no es útil en etapas tempranas de la enfermedad debido a la ausencia de anticuerpos específicos, lo que puede generar falsos negativos (65).

Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA): Este ensayo detecta la aparición de anticuerpos IgM en la sangre. La ventaja de esta prueba ELISA es que no requiere el uso de antígenos vivos para su diagnóstico. Sin embargo, las anti-leptospirosis IgM pueden detectarse

por lo menos de 4 a 5 días después de los primeros síntomas. Hay que tener en cuenta que un resultado positivo no indica un serovar/serogrupo infeccioso, lo cual se necesita de otros métodos de diagnóstico como MAT, PCR o cultivos para obtener un diagnóstico definitivo (66).

Hemaglutinación indirecta (IHA): Es el ensayo de hemaglutinación indirecta detecta la interacción de antígeno-anticuerpo en suero de los pacientes sospechosos. Esta prueba funciona bajo la reacción de aglutinación pasiva, es decir, que los eritrocitos absorben el antígeno e interactúan con anticuerpos solubles en el suero de los pacientes sospechosos. La desventaja de esta prueba es que el paciente debe estar infectado por lo menos ocho días para desarrollar grandes cantidades de anticuerpos (66).

Con el tiempo, se han desarrollado nuevas pruebas como la leptotira-reactiva, el ensayo de inmunofluorescencia (IFA) y la inmunocromatografía para diagnosticar. Estas pruebas están dirigidas a detectar anticuerpos en el suero tras la infección. Sin embargo, existen pocos estudios que señalan limitaciones en su especificidad y sensibilidad (67).

7.4.3. Tratamiento

7.4.3.1. Tratamiento en Humanos

El tratamiento de la leptospirosis tiene el objetivo de evitar una septicemia a base de antibióticos y terapia de apoyo. Existen estudios donde la leptospirosis se trata con algunos antibióticos de elección, como doxiciclina, penicilina, cefalosporinas o azitromicina (68).

Estudios realizados no presentan diferencias significativas en la falla multi orgánica o tasas de mortalidad en pacientes severos tratados con ceftriaxona (1g/día/7 días) por vía intravenosa comparado con penicilina G (1.5 millones IUs cada 6 horas/7 días) o en pacientes tratados con cefotaxima (1g cada 6 horas, o doxiciclina (200 mg seguido por 100 mg cada 12 horas) (69). Sin embargo, otros estudios recomiendan una dosis de doxiciclina una vez por semana teniendo en cuenta que tiene un máximo 4 de 9 niveles en un tiempo de 3 a 4 h y tiene una vida media de 12-16 h. Es decir que una sola dosis semanal no mata a la bacteria de leptospira. Por ende, la exposición continua de las leptospiras se erradica con la dosis inicial cuando se vuelven a infectar se matan con la segunda dosis en su fase de crecimiento prolongado (5-14 días para los síntomas clínicos en humanos y 6-12 semanas en cultivo), pero no hay estudios que confirmen esta hipótesis (70). Por ende, la antibioterapia temprana ayuda a disminuir el tiempo de estancia

hospitalaria, la leptospiremia y las altas tasas de mortalidad. La penicilina G, amoxicilina o azitromicina puede ser administrada en niños y mujeres embarazadas, evitando totalmente el uso de la doxiciclina, debido que puede llegar afectar el desarrollo óseo y dental; es decir afinidad por el calcio. Estos antibióticos ayudarán a disminuir problemas renales y la trombocitopenia (71).

Sin embargo, los nutricionistas y expertos en nefrología recomiendan a los pacientes con daño renal agudo recibir una dieta bajo en proteínas y alto en carbohidratos adicional con un manejo de fluidos, teniendo en cuenta el grado de deshidratación e hipotensión que presenta cada paciente. Un cuadro severo de falla renal por leptospira, debe ser tratada con hemodiálisis diarias, pero es más recomendado plasmaféresis o hemofiltración. En casos de miocarditis en pacientes con leptospirosis requiere terapias específicas cardiológicas. Sin embargo, cuando llegan a presentar hemorragia y/o trombocitopenia requieren transfusiones de sangre o plaquetas (72). El tratamiento de las infecciones por espiroquetas como la leptospirosis con antibióticos puede provocar la reacción de Jarisch-Herxheimer (73).

La reacción de Jarisch-Herxheimer provoca síntomas como escalofríos, fiebre, empeoramiento de las erupciones cutáneas y, en raras ocasiones, insuficiencia multiorgánica. Es decir, provoca un empeoramiento dentro de las primeras 24 horas tras el inicio del tratamiento (74). Hay que tener en cuenta que la efectividad de la terapia con antibióticos, especialmente en casos graves, aún es incierta. Dos estudios informaron el uso de penicilina y doxiciclina como los más recomendados para el tratamiento de la leptospirosis, muchos autores recomiendan la doxiciclina para tratamientos tempranos de la enfermedad el cual ayuda a reducir la gravedad de los síntomas y su mortalidad (75).

7.4.3.2.Tratamientos en Animales

El tratamiento de la leptospirosis en animales varía según la especie y la presentación clínica de la enfermedad. Por ende, el uso de antibióticos es fundamental para eliminar la infección y prevenir la transmisión (76). Existen estudios que sugieren la administración de algunos antibióticos en bovinos, porcinos y equinos como la oxitetraciclina, ceftiofur (cefalosporina 3ra generación) y tilmicosina, estos antibióticos ayudan a las infecciones por leptospirosis (77).

El Ceftiofur sódico de las familias de las cefalosporinas 3ra generación tiene un efecto bactericida, las dosis recomendadas en porcinos es de 3-5mg/kg cada 24 horas por 3 días. En

bovinos su dosis habitual es de 1.1-2.2mg/kg por 3 días IM/SC, si no existe mejoría se recomienda seguir el tratamiento por 2 días más. En cambio, en los equinos la dosis habitual es de 2.2mg/kg cada 24h IM, tiene una dosis máxima de 10 ml en el mismo sitio (78). La oxitetraciclina es un antibiótico bacteriostático de la familia de las tetraciclinas, son de amplio espectro. Ayuda en enfermedades bacterianas se le considera como segunda opción debido que existen ciertos los animales que presentan reacción alérgica a las cefalosporinas, este antibiótico se administra para ovinos, caprinos, equinos, porcinos y bovinos. Existe una dosis para los animales de granja de 10-20mg/kg cada 24 horas IM por 3 días hasta notar una disminución en la signología y sintomatología del animal (79). Por último, la tilmicosina solo puede ser administrado en vacas y ovejas, su dosis es de 10-20 mg/kg SC, en ovinos tiene una dosis única de 10mg/kg SC, cada 24 horas por 2 días, la segunda administración debe hacer siempre y cuando no exista mejoría en los animales (80). Un estudio ha demostrado que la estreptomicina es eficaz ante las infecciones renales y genitales, teniendo un protocolo de tres dosis, el cual resulta más efectivo para la infección genital (81).

En caninos se instaura antibioticos de manera intravenosa como ampicilina a dosis de 20 mg/kg cada 8 horas por 72 horas de hospitalización, una vez llegado a ser estabilizarse los valores renales de la paciente y exista una mejoría en su estado cardiovascular y respiratorio. Una vez confirmado el diagnóstico se inicia con doxiciclina a 5 mg/kg VO por 4 semanas, consiguiendo el alta a las 6 semanas en ausencia de síntomas y con valores analíticos dentro del rango normal (82). El tratamiento de la leptospirosis en gatos no está tan bien documentado por el momento a diferencia de otras especies animales, como perros o bovinos. Sin embargo, en tratamientos de humanos y animales como el uso de ampicilina, penicilina, ceftriaxona y azitromicina. Aunque podrían considerarse en el tratamiento de la leptospirosis felina (83).

7.4.4. Prevención

La prevención de la leptospirosis en humanos, en el tiempo actual no existe una vacuna disponible. Se basa en varias estrategias clave. La primera línea de defensa es evitar la exposición a fuentes potenciales de infección, como agua dulce contaminada, aguas de inundación, animales infectados o sus fluidos corporales, y áreas con infestación de roedores (83). El uso de ropa protectora, especialmente calzado impermeable, es crucial para minimizar el riesgo de infección, particularmente en situaciones de alto riesgo como actividades recreativas al aire libre o trabajos en ambientes húmedos, como dato adicional recomiendan cubrir cortes y abrasiones con vendajes limpios para evitar la entrada del patógeno (84). La

prevención de la leptospirosis en animales se centra en varias estrategias, las cuales incluyen la vacunación y el manejo ambiental. La vacunación es una medida preventiva importante en animales, especialmente en perros y ganado, la cual ayuda a reducir la incidencia de la enfermedad. En perros, se recomienda la vacunación anual para aquellos en riesgo (85). En el ganado, la vacunación con bacterinas de células completas es parte de un enfoque integrado el cual incluye un tratamiento con antibióticos y medidas de bioseguridad mejoradas (86) (87). El manejo ambiental es importante para minimizar la exposición frente a fuentes de infección. Esto incluye controlar la población de los roedores, mejorar las prácticas de prevención y manejo del agua y alimentos contaminados. Existen estudios de que las vacunas inactivadas no promueven una protección a largo plazo, se necesitan dosis de refuerzo anuales, y se han reportado algunos efectos secundarios (88). Estas estrategias combinadas pueden ayudar a controlar la propagación de la leptospira en animales y, por ende, reducir el riesgo de transmisión zoonótica a los humanos (89).

8. VALIDACIÓN DE LAS PREGUNTAS CIENTÍFICAS O HIPÓTESIS.

8.1.Hipótesis Nula:

El análisis de la evidencia disponible, no demuestra que la implementación de la estrategia “One Health”, dentro de los procesos de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, no logra reducir significativamente la incidencia de Leptospirosis en humanos y animales.

8.2.Hipótesis Alternativa:

El análisis de la evidencia disponible, demuestra que la implementación de la estrategia “One Health”, dentro de los procesos de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, ayuda a reducir significativamente la incidencia de Leptospirosis en humanos y animales.

9. METODOLOGÍA

9.1. Introducción a los Mapas de Evidencia

Los mapas de evidencia son herramientas metodológicas que se utilizan para caracterizar de manera sistemática la cantidad, el diseño y varias características de la investigación en áreas amplias temáticas. A diferencia de las revisiones sistemáticas, suelen abordar preguntas de investigación más específicas. Sin embargo, los mapas de evidencia proporcionan una visión más amplia del estado actual sobre la investigación en un campo determinado (90) (91).

Estos mapas se elaboran mediante una búsqueda sistemática de la literatura, es decir, extrayendo la mayoría de información sobre los detalles de estudios y organizando en un formato accesible, como bases de datos o representaciones visuales. Por ende, permite a los investigadores responsables de políticas obtener una visión más clara de lo que se sabe y lo que no se sabe sobre el tema específico, facilitando la toma de decisiones informadas (92) (93).

9.2. Metodología y aplicación del Mapa de Evidencias

El mapa de evidencias es una metodología de investigación que organiza y representa gráficamente la evidencia obtenida de diversos estudios de revisión en un área o subárea específica. Este enfoque permite analizar el efecto de las intervenciones sobre resultados de salud, utilizando una matriz que visualiza tanto las brechas con poca o ninguna investigación como las áreas con una alta concentración de estudios (94).

- *Evidencias científicas:* Acceso a las evidencias científicas el cual es fundamental para el desarrollo en general, especialmente para la salud.
- *Aplicación del conocimiento:* Ayuda a informar políticas, procesos, decisiones e innovaciones en salud colectiva e individual (94).

9.3. El Mapa de Evidencia

Es una forma de traducir el conocimiento, de mostrar a quienes necesitan tomar una decisión. El mapa presenta una sistematización de posibles intervenciones para determinados resultados en salud a partir de la evidencia existente, además de los resultados reportados por la evidencia mapeada (95).

El mapa de evidencia tiene algunas características de la metodología de revisión sistemática, pero no es una revisión sistemática:

- Es un método emergente de síntesis, que proporciona una visión general de la evidencia en un área/tema específico.
- Método reproducible, transparente, que cuenta con una búsqueda sistemática con criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos (= revisión sistemática).
- Centrarse en la naturaleza, volumen y características de la evidencia identificada, describe y caracteriza lo que existe (\neq revisión sistemática, la cual en general, aborda un tema específico).
- Compromiso de los *stakeholders* al inicio del proceso de investigación, mayor rigor en la búsqueda sistemática y en la producción de la visualización de las evidencias mapeadas en el gráfico.
- El mapa de evidencias es particularmente útil para sintetizar y aumentar la coherencia, dando forma a un campo de interés amplio y diverso en el que se encuentran las informaciones en diferentes sectores (95).

Desafíos de las evidencias científicas para las decisiones del personal de salud:

Uno de los desafíos es introducir la cultura de búsqueda del conocimiento científico, el cual existe para enfrentar problemas en el área de la salud, con el fin de evaluar los beneficios, costos, seguridad y aplicabilidad del conocimiento (evidencias) encontrado para el contexto local. La toma de decisiones se basa en evidencias el cual es un gran desafío para la gestión y las políticas en salud, ya que la evidencia compite con otros factores que componen la toma de decisiones (96).

9.4.El conocimiento científico

Se construye a partir de la observación de la realidad y la aplicación de métodos y rigores metodológicos, al responder interrogantes que pueden estar correlacionados en el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, tiene un lenguaje complejo, suele ser en inglés y es de difícil interpretarlo y aplicarlo en la práctica. Existe otro aspecto desafiante el cual es el flujo de informaciones y la cantidad exponencial de publicaciones, portales y bases de datos de salud, que se multiplican día a día, lo cual puede llegar a dificultar (96).

9.4.1. Brecha entre el conocimiento y la práctica

1. La brecha entre el conocimiento y la práctica se dispone por diferentes puntos:
2. Falta de una cultura de uso de la evidencia, especialmente en la gestión.
3. Idioma en el que se dispone del conocimiento científico.
4. Baja representación del contexto local en las publicaciones registradas y accesibles en las bases de datos.
5. Entendimiento de que el conocimiento científico (evidencia) es un componente importante del proceso ante la toma de decisiones.
6. Avalancha de información, faltan síntesis y revisiones de calidad para muchos de los problemas de salud.
7. Decisión tomada basándose en la creencia en lugar de la evidencia (97)

9.4.2. Tipos de estudios

- *Estudios primarios*: Son investigaciones originales, que constituyen la mayoría de las publicaciones encontradas en revistas médicas (97).
- *Estudios secundarios*: Son estudios que buscan sacar conclusiones de estudios primarios, con un registro resumido de hallazgos que les son comunes (97)

9.5. Búsqueda y selección de los estudios

En la elaboración del mapa de evidencias, se realiza mediante un proceso de búsqueda y selección de estudios basado en el alcance temático previamente definido. Se debe tener en cuenta:

- 1.- Definición de los criterios de selección de los estudios.
- 2.- Búsqueda bibliográfica sistemática y transparente.
- 3.- Selección (triage) de los estudios de revisión.

Se realiza una búsqueda amplia de los estudios en diferentes fuentes de investigación las cuales están relacionadas con el área de salud: la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), PubMed, Biblioteca Cochrane e incluso Google Académico. Tomando en cuenta las bases de datos del PubMed y de la BVS, incluyen la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Información en

Salud (LILACS). Teniendo en cuenta las expresiones de búsqueda, las cuales se deben combinar palabras clave utilizando los vocabularios controlados. Además de sus sinónimos y términos alternativos como OR, AND, () paréntesis, * truncamientos, cualificadores de asunto (97).

1. **AND:** Hace una relación entre términos y/o conjuntos de términos - (conjunto de leptospirosis) *AND* (conjunto de tratamiento).
2. **() PARÉNTESIS:** Se usa para separar los conjuntos de términos - no podemos juntar.
3. ***TRUNCAMIENTO:** Recurso utilizado para buscar variaciones de un término a través de un radical (prefijo). Por ejemplo, terap* puede exhibir las palabras: terapia, terapias, terapéutico, terapéutica, entre otras.
4. **CUALIFICADORES DE ASUNTO:** se usa junto con un descriptor de asunto (DeCS/MeSH) para especificar un aspecto del asunto, por ejemplo, tratamiento, diagnóstico, prevención y control. Están representados por dos letras y deben ir seguidos del descriptor, separados por una barra (97).

9.5.1. Selección de Estudios

Una vez realizada la exportación de los resultados de búsqueda se empiezan a seleccionar los estudios. El proceso de selección de los estudios fue a través de la aplicación bibliográfica Rayyan QCRI. Sin embargo, en este proceso se tuvo que tener en cuenta tanto los títulos como los resúmenes. Los cuales fueron revisados por lo menos dos veces, solo los estudios elegibles fueron leídos en su totalidad. Existen varios criterios de inclusión y exclusión que se deben tomar en cuenta (98).

9.6. Rayyan para gestionar artículos

Rayyan es una herramienta que ayuda a facilitar el trabajo colaborativo de revisión y selección de referencias bibliográficas. La selección de los estudios de evidencias mediante el Rayyan facilitó el trabajo permitiendo la gestión y manejo de referencias bibliográficas. Sin embargo, presenta otras funcionalidades como la selección a ciegas y un análisis de referencias duplicadas (99).

9.7. Caracterización y evaluación de los estudios

La caracterización de los estudios es donde se extraen los datos, los cuales son asociados y representados gráficamente en el mapa. Es importante los análisis de los textos completos de los estudios seleccionados (100). Las características se toman en cuenta en tres diferentes grupos:

1er grupo-Datos de identificación del estudio: Es importante la recopilación de varios datos como, título, año y país de publicación número de identificación en la base de datos del artículo indexado y el enlace al texto completo (100).

2do grupo- Evidencia analizada en los estudios: El objetivo o propósito de un estudio de revisión se detallan mediante las intervenciones y los resultados analizados. Por ende, se puede realizar una o más intervenciones para uno o varios resultados. Se debe tener en cuenta los criterios de selección para la inclusión de estudios (100)

9.8. Criterios de selección

1.- Intervenciones (*interventions*): Las intervenciones analizadas en este estudio ya aparecen en el título y resumen.

2.-Hallazgos (*outcomes*): Se considera analizar el estudio de revisión, no los resultados de cada estudio primario incluido en la revisión

3.-Efecto (*effects*): Se debe asociar un resultado y un efecto correspondiente. Se puede tener una asociación de intervención-hallazgo y efecto. Recordando la información en las conclusiones del estudio en revisión.

4.-Población: Representa la población que fue el público objetivo de la intervención y hallazgo analizado en el estudio.

5.-País en enfoque: Se refiere al país donde se realizaron los estudios primarios incluidos en la revisión. Este dato no siempre está explícito en el resumen o en el texto, en general, se incluye en tablas que presentan las características de varios estudios incluidos en la revisión. Aquí se adjunta todos los países encontrados en cada revisión teniendo en cuenta que se debe encontrar en el mismo idioma de la revisión separados con punto y coma (;) y sin punto final. (101)

3er grupo - Metodología aplicada en los estudios: Aquí se realizó con la identificación de algunos datos como Tipo de revisión (type of review), Diseño de la revisión (review design), Diseño de los estudios (study design) (101).

- **Tipo de revisión (type of review):** La información viene en la parte del título del estudio y en algunas ocasiones en la descripción del método.
- **Diseño de la revisión (review design):** está relacionado con el objetivo del estudio.
- **Diseño de los estudios (study design):** se indica en la descripción del método y/o resultados.

9.9. Matriz de intervención y resultados

Se habla sobre la matrización de intervenciones y hallazgos, que en el gráfico del mapa representan los ejes con los que se relacionan.

10. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

10.1. Búsqueda y selección de los estudios

10.1.1. Estrategia de búsqueda de la literatura

La búsqueda sistemática se llevará a cabo en cuatro bases diferentes de datos internacionales (PubMed, Epistemonikos, y LILACS entre otras) que contengan información sobre el abordaje clínico y epidemiológico de la leptospirosis.

- **PUBMED:** Search: (((((((leptospira[Title/Abstract])) OR (leptospirosis[Title/Abstract])) OR (leptospir*[Title/Abstract])) OR (Weil's disease[Title/Abstract])) OR (spirochetal jaundice[Title/Abstract])) OR (Leptospirosis [MeSH Terms])) AND (((("one health"[Title/Abstract]) OR (one health strategies[Title/Abstract])) OR (One health[Title/Abstract])) OR (One Welfare[Title/Abstract])) OR (one health initiatives[Title/Abstract])) OR (One Health [MeSH Terms]))
- **LILACS:** (tw:(leptospira) OR tw:(leptospirosis) OR tw:(leptospir*) OR tw:(Weil's disease) OR tw:(spirochetal jaundice) OR mh:(Weil Disease)) AND (tw:("one health"))

OR tw:(one health strategies) OR tw:(One health) OR tw:(One Welfare) OR tw:(one health initiatives) OR mh:(One Health))

- **EPISTEMONIKOS:** (title:(leptospira) OR abstract:(leptospira)) OR (title:(leptospirosis) OR abstract:(leptospirosis)) OR (title:(leptospir*) OR abstract:(leptospir*)) OR (title:(Weil's disease) OR abstract:(Weil's disease)) OR (title:(spirochetal jaundice) OR abstract:(spirochetal jaundice)) AND (title:(("one health") OR abstract:(("one health"))) OR (title:(one health strategies) OR abstract:(one health strategies)) OR (title:(One health) OR abstract:(One health)) OR (title:(One Welfare) OR abstract:(One Welfare)) OR (title:(one health initiatives) OR abstract:(one health initiatives)))) OR abstract:(leptospira) OR abstract:(leptospirosis) OR (title:(leptospir*) OR abstract:(leptospir*)) OR (title:(Weil's disease) OR abstract:(Weil's disease)) OR (title:(spirochetal jaundice) OR abstract:(spirochetal jaundice)) AND (title:(("one health") OR abstract:(("one health"))) OR (title:(one health strategies) OR abstract:(one health strategies)) OR (title:(One health) OR abstract:(One health)) OR (title:(One Welfare) OR abstract:(One Welfare)) OR (title:(one health initiatives) OR abstract:(one health initiatives))))

10.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

10.2.1. Criterios de Inclusión

- Estudios observacionales y artículos científicos originales en texto completo relacionados exclusivamente con *Leptospira* o leptospirosis y One Health.
- Estudios epidemiológicos que investigan la incidencia, prevalencia, distribución geográfica y factores de riesgo exclusivamente de la leptospirosis únicamente en la especie humana.
- Estudios clínicos que describen manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento exclusivamente de la leptospirosis en humanos.

- Investigaciones que evalúen la eficacia de intervenciones de One Health en la prevención, control y/o manejo exclusivamente de la leptospirosis en humanos.
- Revisiones sistemáticas y meta análisis que aborden exclusivamente el tema de leptospirosis desde una perspectiva de One Health.
- Se incluirán estudios únicamente escritos en el idioma inglés y/o español que hayan sido publicados durante el período 2015 – 2024.

10.2.2. Criterios de Exclusión

- Se excluirán, resúmenes, cartas al editor y artículos sin datos originales o comunicaciones no científicas.
- Estudios que no estén relacionados con la leptospirosis o no aborden aspectos epidemiológicos o clínicos relevantes.
- Investigaciones que no consideren la relación entre la salud humana, salud animal y salud ambiental en la leptospirosis.
- Estudios epidemiológicos que investigan la incidencia, prevalencia, distribución geográfica, factores de riesgo, estudios clínicos que describen manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis en especies distintas a la especie humana.
- Estudios con diseños metodológicos deficientes o que no proporcionen suficiente información para evaluar su calidad.
- Publicaciones que no estén disponibles en texto completo o que estén escritas en un idioma que no sea accesible para el equipo de investigación.
- Estudios duplicados o que presenten datos repetidos.
- Publicaciones que estén fuera del período indicado dentro de los criterios de inclusión.

10.3. Primera Selección de Estudios

10.3.1. Selección de estudios a título y resumen.

El proceso de selección de información en esta investigación se diseñó para garantizar un alto nivel de rigor metodológico y minimizar el sesgo en la inclusión de estudios relevantes. En la etapa inicial, dos revisores participaron de manera independiente en la selección de los

resultados obtenidos a partir de la búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos. Este enfoque doble permitió que cada revisor evaluara todos los títulos y resúmenes identificados, asegurando que se consideraran diferentes perspectivas y criterios de análisis en la decisión de incluir o excluir un documento. La independencia en esta revisión inicial fue clave para garantizar la objetividad y evitar posibles influencias mutuas entre los revisores.

Cuando surgieron discrepancias en la selección entre los dos revisores iniciales, se implementó un protocolo predefinido para su resolución. En tales casos, un tercer revisor asumió el papel de mediador, revisando los documentos en cuestión y aplicando los criterios de selección preespecificados para emitir una decisión final. Este procedimiento no solo agregó una capa adicional de control al proceso, sino que también garantizó que todas las decisiones estuvieran fundamentadas en un consenso basado en criterios sólidos y objetivos.

10.4. Segunda Selección de Estudios

10.4.1. Selección de estudios a texto completo.

Para garantizar un proceso riguroso y transparente en la selección de información, dos revisores trabajaron de manera independiente también en la segunda etapa de cribado, evaluando los títulos y resúmenes de las publicaciones identificadas durante la búsqueda. Esta selección inicial se realizó siguiendo estrictamente los criterios de elegibilidad previamente definidos para determinar su inclusión en el análisis. En los casos en que surgieron discrepancias entre los revisores, estas fueron resueltas mediante discusión y consenso, asegurando un enfoque colaborativo y objetivo. Si el desacuerdo persistía, se recurrió al arbitraje de un tercer revisor, quien tuvo la responsabilidad de mediar y tomar una decisión final basada en los criterios establecidos.

Los documentos que cumplieron con los criterios de elegibilidad en esta primera fase fueron recuperados para un segundo proceso de cribado, esta vez centrado en el análisis del texto completo de cada publicación. Este segundo paso siguió un procedimiento similar a la inicial, con los mismos dos revisores las cuales evaluaron de forma independiente la pertinencia de cada documento. En esta etapa, se mantuvo el criterio de involucrar al tercer revisor en caso de discrepancias, garantizando así la coherencia y fiabilidad del proceso.

10.5. Caracterización y evaluación de los estudios

10.5.1. Extracción de datos

Los datos obtenidos de los artículos seleccionados fueron organizados y sistematizados en una hoja de cálculo que permitió analizar de manera estructurada las variables de interés. Estas variables incluyeron tanto aspectos epidemiológicos como no epidemiológicos, tales como la orientación del estudio, las recomendaciones que emitieron, el tipo de estudio, el país de origen, el idioma y el año en el que fueron publicados.

La creación de esta matriz de datos facilitó el acceso a información clave, permitiendo una visión integral de los estudios revisados. Asimismo, esta herramienta resultó esencial para construir los resultados de manera precisa, basándonos en las recomendaciones específicas emitidas por cada uno de los estudios analizados. Esta metodología garantiza un análisis sistemático y coherente que respalda la fiabilidad de los hallazgos y permite identificar patrones o tendencias relevantes en el tema investigado.

10.5.2. Matriz de intervención de los resultados

Con los datos obtenidos se elaboró una matriz de resultados diseñada para cruzar las intervenciones consideradas esenciales e indispensables por el investigador con los estudios seleccionados para el análisis. Esta matriz se convirtió en una herramienta clave que permitió organizar y estructurar la información de manera sistemática, asegurando que cada intervención relevante estuviera vinculada a las fuentes de datos correspondientes. De esta forma, se lograron identificar las áreas de convergencia entre las intervenciones prioritarias y las evidencias disponibles en la literatura científica.

En el diseño de esta matriz se incluyeron múltiples variables relacionadas con aspectos clínicos, epidemiológicos, terapéuticos y preventivos. Estos elementos fueron cuidadosamente seleccionados con el propósito de abordar de manera integral la problemática de la leptospirosis, una enfermedad infecciosa zoonótica de alta relevancia que afecta a humanos y animales, el cual requiere un enfoque interdisciplinario para su comprensión y manejo.

El objetivo principal de esta herramienta fue proporcionar un resultado práctico y altamente funcional, orientado a servir como una guía de referencia para investigadores, profesionales de la salud y tomadores de decisiones. La matriz no solo busca sintetizar las mejores prácticas y

recomendaciones, sino también garantizar que estas estén respaldadas por evidencia científica de calidad y actualizada, contribuyendo a un abordaje más efectivo y eficiente de la leptospirosis.

El enfoque adoptado en este análisis se fundamentó en los principios del modelo “One Health”, que reconoce la interconexión entre la salud humana, la salud animal y los ecosistemas. Este marco conceptual permitió integrar las intervenciones desde una perspectiva global, subrayando la importancia de la colaboración interdisciplinaria para abordar las complejidades de la leptospirosis y su impacto en diversas poblaciones. Así, esta matriz se consolida como una herramienta estratégica para enfrentar los desafíos que plantea esta enfermedad en un contexto de salud pública globalizada.

11. RESULTADOS

11.1. Búsqueda y Selección de los Estudios

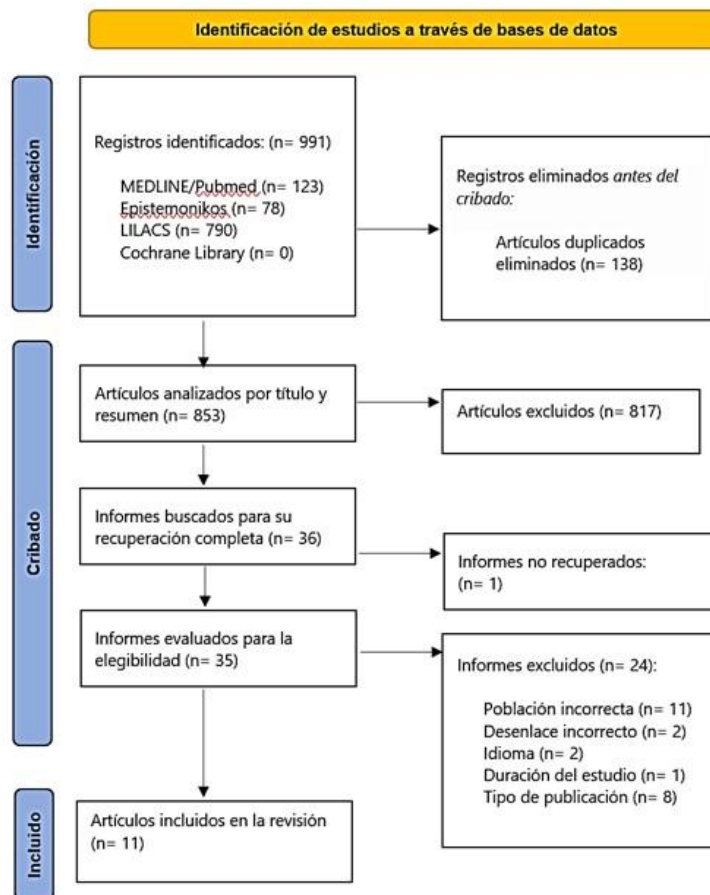


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de los estudios

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática exhaustiva en diferentes bases de datos previamente mencionadas anteriormente dentro de la metodología. Estas bases de datos incluyeron Medline, PubMed, Epistemonikos, Lilacs y Cochrane Library, con el objetivo de identificar la mayor cantidad de información relevante para el análisis. Las bases de datos registraron un total de 991 artículos en total, donde se distribuyeron con 123 artículos en Medline y PubMed, 78 artículos en total en Epistemonikos, 790 artículos de Lilacs y por último con cero resultados en Cochrane Library. Con el fin de optimizar el proceso de selección y análisis, se utilizó la herramienta “Rayyan”, el cual permitió realizar una primera depuración de los resultados obtenidos. Durante el primer análisis se identificaron con un total de 138 artículos duplicados, los cuales fueron eliminados, dejando un total de 853 artículos únicos.

En el primer cribado, los artículos seleccionados fueron analizados meticulosamente en base a su título y resumen, basándose en los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos en la metodología. Como resultado de este análisis se incluyeron 36 artículos totales, mientras que 817 artículos fueron excluidos por no contar con los parámetros solicitados.

En el segundo cribado, se centró en el análisis de los 36 artículos previamente seleccionados. Durante esta etapa se procedió a recuperar los informes completos correspondientes a los artículos seleccionados para su evaluación más detallada. Sin embargo, 35 artículos contaban con informes completos disponibles para su recuperación completa, mientras que un artículo no presentó un informe de recuperación adecuado por lo cual no pudo ser incluido en el análisis.

En la tercera y última fase del cribado, se realizó una evaluación rigurosa y detallada de los 35 artículos seleccionados considerando nuevamente sus criterios de inclusión y exclusión. En el proceso de selección se excluyeron artículos, 11 artículos corresponden a una población incorrecta, 2 artículos en el desenlace incorrecto, 2 artículos relacionados con el idioma, 1 artículo por no cumplir los requisitos de duración del estudio, y finalmente, 8 artículos fueron desestimados debido a que correspondían a diferentes tipos de publicación. Dando un total de 24 artículos excluidos, los cuales no son adecuados para el análisis.

Por ende, los artículos seleccionados que cumplieron todos los puntos de criterios de inclusión fueron 11 en total, los cuales cumplieron con todos los criterios de inclusión. Estos artículos fueron seleccionados para el análisis de las intervenciones y recomendaciones.

11.2. Caracterización y evaluación de los estudios

Artículo/Título	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS		ASPECTOS NO EPIDEMIOLÓGICOS			
	Orientación	Recomendación	Tipo de estudio	Año	País	Lenguaje
Role of Diagnostics in Epidemiology, Management, Surveillance, and Control of Leptospirosis	Diagnóstica	Métodos de detección directa de <i>Leptospira</i> spp. Incluyen cultivo, histopatología e inmunotinción de tejidos, o muestras clínicas y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Métodos serológicos indirectos para detectar anticuerpos contra leptospirosis incluyen la prueba de aglutinación microscópica (MAT), la prueba de aglutinación ligada a enzimas, inmunoensayos de adsorción (ELISA) y métodos de flujo lateral. Diagnósticos rápidos que se pueden aplicar en el punto de atención; Las pruebas serológicas NAAT y de flujo lateral son esenciales para el manejo de la infección aguda y el control de los brotes.	Review	2022	SUIZA	Inglés
One Health: An Effective and Ethical Approach to Leptospirosis Control in Australia.	Ética ONE HEALTH	Equidad en la atención médica. En estrecha asociación con la solidaridad, One Health tiene un potencial significativo para promover la equidad en la asistencia sanitaria, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos, se demuestra que tratar a los animales de manera equitativa es una medida significativamente rentable.	Review	2022	AUSTRALIA - VIETNAM	Inglés
A global one health perspective on leptospirosis in humans and animals	Prevención	Las vacunas proporcionan inmunidad que es, en el mejor de los casos, específica del serogrupo, y los esfuerzos continúan desarrollándose ampliamente protectoras, vacunas rentables contra la leptospirosis humana con un perfil de efectos adversos bajo y una duración robusta de la inmunidad	Review	2022	EE.UU	Inglés
Exploring governance for a One Health collaboration for leptospirosis prevention and control in Fiji: Stakeholder perceptions, evidence, and processes	Prevención/control	Los investigadores sondearon a grupos de la industria y otras partes interesadas relevantes sobre cualquier intervención específica que emprendan que pueda reducir directa o indirectamente la transmisión de la leptospirosis, incluido el control de roedores; uso de ropa protectora; gestión de drenaje/inundaciones/productos de desecho; e información, educación y comunicación en torno a la enfermedad.	Article	2018	AUSTRALIA	Inglés

Prevention, control and management of leptospirosis in India: an evidence gap map.	Prevención/control/tratamiento	Los antibióticos para el tratamiento de la leptospirosis (penicilina y azitromicina) se evaluaron en 4 de 23 estudios en humanos (17%), que incluyeron tres estudios transversales y uno pre-post, e informaron los siguientes resultados: mortalidad, muerte y supervivencia y gravedad de la enfermedad. La quimioprofilaxis (doxiciclina) se evaluó en 2 de 23 estudios en humanos (9%), que incluyó un ECA de casos y controles y un ECA e informó los siguientes resultados: tasas de ataque y casos/brotes de leptospirosis. La administración de esteroides (glucocorticoides, metilprednisolona, prednisolona, bromuro de homatropina, acetónido de triamcinolona) se evaluó en 4 de 23 estudios en humanos (17%), que incluyeron dos series de casos, un estudio pre-post y un ECAnRCT e informaron los siguientes resultados: mortalidad, muerte y supervivencia.	Review	2021	INDIA	Inglés
Presence of Pathogenic Leptospira spp. in an Urban Slum of the Colombian Caribbean: A One Health Approach	Diagnóstica	Los resultados de la evidencia serológica en humanos se presentan a partir de los resultados de la prueba ELISA de IgM. El motivo de la selección de esta prueba es porque el ELISA IgM es principalmente utilizado y recomendado como prueba de cribado debido a su mayor sensibilidad en comparación con el Test de Microaglutinación (MAT) establecido como prueba de referencia. Además, el ELISA de IgM en comparación con el MA	Review	2020	COLOMBIA	Ingles
A road map for leptospirosis research and health policies based on country needs in Latin America	Prevención	Sin embargo, las vacunas disponibles son preparaciones de toda la célula bacteriana. La inmunidad protectora parece estar asociada con anticuerpos antilipopolisacáridos (anti-LPS). Las cuatro limitaciones principales de las vacunas disponibles para uso humano son: 1) la falta de pruebas sólidas sobre su eficacia; 2) reacciones adversas que reducen la aceptabilidad para el uso humano; 3) inmunidad a corto plazo; y 4) formulaciones polivalentes que pueden no ser apropiadas para diferentes situaciones epidemiológicas, ya que la inmunidad es específica del serovar.	Review	2017	BRAZIL	Ingles
Predominant Leptospiral Serogroups Circulating among Humans, Livestock and Wildlife in Katavi-Rukwa Ecosystem, Tanzania	Serogrupos	El examen serológico de bovinos, cabras, humanos, búfalos, cebras, leones, roedores y musarañas en el ecosistema reveló la presencia de anticuerpos contra los serogrupos Sejroe, Hebdomadis, Grippotyphosa, Icterohaemorrhagie, Australis y Ballum. Estos serogrupos infectan no solo a sus huéspedes habituales, sino también a otras especies animales, que a su vez pueden actuar como reservorios de estos serogrupos para otros animales y humanos	Article	2015	TANZANIA	Ingles
Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: An Ecosystem Approach in the AnimalHuman Interface	Epidemiológica	El riesgo de infección humana se describió en relación con variables ambientales, socioeconómicas y ganaderas. Este estudio ecológico utilizó datos agregados por municipio (los 496 totales).	Review	2015	BRAZIL	Ingles
Understanding leptospirosis: application of state-of-the-art molecular typing tools with a One Health lens.	One health	La compleja epidemiología de la leptospirosis, es fundamental adoptar el enfoque de "Una sola salud", tal como lo define el Grupo de Trabajo de la Iniciativa "Una sola salud", un enfoque que requiere "los esfuerzos colaborativos de múltiples disciplinas que trabajan a nivel local, nacional y mundial, para lograr una salud óptima para las personas, los animales y nuestro medio ambiente"	Systematic Review	2022	LOS ANGELES - SRI LANKA	Ingles

<p>Correction: Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for 'One Health' in Africa.</p>	<p>Epidemiológica</p>	<p>La leptospirosis es una zoonosis bacteriana importante, pero descuidada, que ha sido en gran medida buscó en África. En esta revisión sistemática, nos proponemos resumir y comparar las conocimiento de la distribución geográfica, prevalencia, incidencia y diversidad de las enfermedades leptospirosis humana en África; y la distribución geográfica, el rango de hospedadores, la prevalencia y la diversidad de Leptospira Infección por spp. en huéspedes animales en África.</p>	<p>Systematic Review</p>	<p>2015</p>	<p>NUEVA ZELANDA-CAROLINA DEL NORTE - TANZANIA - REINO UNIDO</p>	<p>Inglés</p>
---	-----------------------	---	--------------------------	-------------	--	---------------

El cuadro presentado recopila diversos estudios sobre la leptospirosis, abarcando múltiples y diferentes enfoques fundamentales para su comprensión. Los títulos de los artículos reflejan diferentes perspectivas de la enfermedad, incluyendo diagnóstico, prevención, control y el enfoque integral "One Health". Esta variedad temática permite estructurar el análisis en categorías clave, como aspectos diagnósticos, epidemiológicos, preventivos y éticos, los cuales se interrelacionan para proporcionar una visión clara de la leptospirosis.

Desde la perspectiva epidemiológica, los estudios analizan los factores de riesgo y la dinámica de transmisión de la enfermedad. Se examinan algunas variables importantes como ambientales, socioeconómicas y ganaderas las cuales influyen en su propagación, haciendo énfasis en la interacción entre el ecosistema humano y animal. En el ámbito del diagnóstico, se evalúan diferentes métodos serológicos y moleculares, desde técnicas tradicionales como ELISA y MAT hasta pruebas avanzadas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), que ofrecen mayor sensibilidad y especificidad en la detección de *Leptospira* spp. Asimismo, la identificación de los serogrupos que son predominantes en distintas especies animales y su potencial como reservorios, la cual resalta la necesidad de un enfoque integrado que contemple la interconexión entre humanos, animales y el medio ambiente.

En cuanto a prevención y control, los estudios resaltan la importancia de las vacunas humanas y veterinarias. No obstante, se evidencian limitaciones como la especificidad por serogrupo, la protección de corta duración y los efectos adversos logran dificultar su aceptación. Además, se exploran varias estrategias preventivas, como el control de roedores, el uso de ropa protectora y la adecuada gestión de residuos y drenajes, lo que demuestra un enfoque multidimensional en la mitigación del riesgo. Estas medidas se complementan con la administración de antibióticos como la doxiciclina en la quimiopprofilaxis humana, cuya efectividad en la reducción de tasas de infección durante brotes ha sido evaluada en diversos estudios.

El enfoque "One Health" es un punto fundamental para promover la equidad tanto en la atención sanitaria como el manejo ético de los animales. Este punto no solo se enfoca en la prevención y control de la enfermedad, sino que también tiene un impacto positivo en las intervenciones de Medicina veterinarias y en la reducción de casos de contagio en humanos, especialmente en regiones con recursos limitados y dedicados al manejo animal. Sin embargo, los estudios sobre gobernanza y colaboración interdisciplinaria resaltan la importancia de la

participación de distintos sectores y disciplinas para la implementación de estrategias efectivas y sostenibles.

Los estudios analizados provienen de diversas regiones del mundo, incluyendo América Latina, África, Asia y Oceanía, lo que aporta una visión global sobre la leptospirosis. Esto permite identificar patrones epidemiológicos comunes, pero también destacar diferencias contextuales que requieren soluciones adaptadas a cada región. La metodología empleada, que abarca desde revisiones sistemáticas hasta estudios ecológicos y análisis de casos, refuerza la validez de los hallazgos y favorece una comprensión más integral de la problemática.

En conclusión, este cuadro representa una información valiosa para integrar evidencias sobre la leptospirosis, identificando brechas de conocimiento y áreas prioritarias para la investigación y la acción. Ofreciendo así una base sólida para la elaboración de un mapa de evidencias que no solo visualice la interacción entre los factores de riesgo en humanos y animales, sino que también permita evaluar el impacto de las intervenciones veterinarias y de la salud pública para el control de la enfermedad, dentro del marco ético y colaborativo de la estrategia "One Health".

11.3. Matriz de intervención y resultados

INTERVENCIONES	ETIOLOGIA	TIPIFICACION	EPIDEMIOLOGIA	FACTORES DE RIESGO				DIAGNÓSTICO				TRATAMIENTO / INTERVENCIONES INDIVIDUALES		PREVENCIÓN / INTERVENCIONES COMUNITARIAS	POLÍTICAS PÚBLICAS / CONTROL		
				F. AMBIENTALES	F. OCUPACIONALES	ELISA IgM	PCR	HEMOGLUTINACION	TEST DE AGLUTINACION MAT	HISTOPATOLOGICO	Animales	Humanos	PUBLICAS		PRIVADAS		
ESTUDIOS																	
1	Hong Tham Pham		X	X	X									X	X	X	
2	Jane E. Sykes	X	X	X	X									X		X	
3	Jane E. Sykes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	
4	Chandika D. Gamage	X	X		X	X		X			X						
5	Anna McPherson		X	X	X										X		X
6	Deepti. Ber			X	X									X			
7	Xilene Mendoza Sánchez		X	X	X	X											
8	Martha María Pereira		X	X	X		X				X			X	X	X	

9	Kathryn J. Allan	x	x	x	x	x	x	x	x	x
10	María Cristina Schneider			x	x	x	x			x
11	Justine A. Assenga	x		x	x	x				x

El análisis de este mapa de evidencias “One Health” sobre la leptospirosis en humano ayuda a identificar puntos clave de diversas categorías como la etiología, epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, intervenciones y por último las políticas de control. A través de una revisión sistemática de varios estudios, con un total de 11 estudios analizando a texto completo gracias a los criterios de inclusión.

En el primer análisis se habla sobre la etiología, el cual existe una gran cantidad significativa de estudios 45% enfocados en la identificación de la bacteria *Leptospira spp.* Como principal agente causal. Esto indica que varias comunidades científicas han logrado caracterizar a la bacteria, sus serotipos y su ciclo de vida. A diferencia de los espacios vacíos que representan la falta de investigación, es decir, se necesita más información sobre posibles nuevas variantes emergentes. La falta de investigaciones podría tener un gran impacto en la salud pública.

En el segundo análisis sobre la tipificación, informa sobre las características microbiológicas y clínicas. Existe un número moderado de autores, es decir, que el 45% de los investigadores dan a entender la importancia de la tipificación para aprender a diferenciar las presentaciones leves hasta graves facilitando su diagnóstico y tratamiento. En esta categoría los vacíos representan la falta de información e investigación sobre la tipificación genética de posibles nuevas cepas que se presentan en diferentes regiones del mundo, es decir que la tipificación ayuda a responder de manera óptima el uso de antibióticos, el rastreo de contagio si proviene de animales domésticos o fuentes ambientales. 5 de 11 estudios dan a entender que gracias a la tipificación las vacunas actuales están dirigidas solo a ciertos serovares, pero sin una investigación no se pueden desarrollar nuevos métodos de vacunación preventiva.

En el tercer análisis desde un punto epidemiológico el 81% de autores incluyeron un enfoque epidemiológico en sus investigaciones analizando varios puntos como su prevalencia, su distribución geográfica, su transmisión y factores de riesgo. 9 de 11 estudios han identificado picos estacionales es decir la mayor incidencia en épocas de lluvia afectando a grupos de riesgo y poblaciones rurales. Por ende, los vacíos representan la necesidad de mejorar la vigilancia epidemiológica en regiones con datos insuficientes. En el cuarto análisis sobre los factores de riesgo existe un número considerable de autores, es decir el 95% está de acuerdo sobre los factores ambientales (agua, alimentos, suelos contaminados y cambios climáticos) y ocupacionales (agricultura, ganadería, limpieza, médicos humanos y veterinarios) dentro del contagio de primera línea de la *Leptospira*. Es decir que del 95% en total de autores 11 autores están de acuerdo que se relaciona más por

factores ocupacionales, mientras que 10 autores lo relacionan con factores ambientales principalmente en temporadas de lluvias e inundaciones donde la propagación de la bacteria es notoria. Logrando así reflejar el enfoque “One Health”, una relación entre ambiental y animal.

En el quinto análisis sobre el diagnóstico presenta una gran controversia, debido a la similitud de signos y síntomas con otras enfermedades febriles. Los 11 estudios presentan un análisis de diferentes pruebas diagnósticas. En esta categoría han evaluado la sensibilidad y especificidad de diferentes métodos como Elisa IgM, PCR, Hemaglutinación, MAT e Histopatológico. Donde el 36% de los autores escogen “Elisa IgM y PCR” los cuales son accesibles y fáciles de realizar en laboratorios clínicos, por lo cual tienen una mayor sensibilidad. El 9% de autores mencionan la “hemaglutinación e histopatológico” pero debido a que el primero que se menciona es nuevo en el campo de laboratorio por ende la mayoría de autores no recomiendan la prueba por no presentar una identificación confiable ante los serovares de *Leptospira* spp., mientras el 55% escoge el test de aglutinación “MAT por su alta capacidad de detectar anticuerpos específicos y ayuda a reducir el riesgo de falsos positivos, todos los autores llegan a la conclusión de que las pruebas moleculares como serológicas se logran utilizar desde una etapa inicial o una etapa post infección, pero existen factores socioeconómicos y falta de laboratorios especializados donde la rentabilidad puede variar dependiendo del estatus socio-económico del país. En el sexto análisis sobre tratamientos tanto en humanos como en animales, destacando el riesgo de resistencia antimicrobiana. El 36% de los autores están de acuerdo en el manejo de antibióticos para evitar una septicemia, por ende, 1 de 11 estudios mencionaron antibióticos como la penicilina y la azitromicina y la doxiciclina como antibióticos más efectivos en los seres humanos y 2 de 11 estudios se enfocan en la doxiciclina como quimioprofilaxis el cual es considerado para individuos con alta probabilidad de exposición en entornos endémicos. 1 de 11 estudios indican iniciar la profilaxis de 1-2 días antes de su exposición en ocupaciones donde su riesgo a contagiarse es más susceptible. Los espacios vacíos dan a comprender la poca investigación sobre el uso de antibióticos creyendo que el ser humano puede llegar a presentar resistencia a los antibióticos.

En las intervenciones individuales y comunitarias se basan en la educación y control de roedores tanto pública como privada. En el análisis de los estudios 3 de 11 autores reconocen la importancia de la educación sobre la prevención de la leptospirosis y sus factores de riesgo. Es decir, que los tres estudios presentes reconocen las intervenciones

como un punto clave en la mitigación de esta enfermedad, pero su efectividad depende de una relación adecuada entre los sectores sanitarios, veterinarios y ambientales. En base al enfoque “One Health” ayuda a coordinar esfuerzos para la leptospirosis en medidas de prevención. El análisis de los espacios en blanco se deduce a la poca importancia a estrategias de prevención tanto comunitarias (educación/concientización, campañas de información) como individuales (higiene personal), es decir que existen intervenciones fallidas o mal planificadas como el control inadecuado de aguas residuales o vacunación animal mal implementada.

En las intervenciones políticas públicas presenta una respuesta gubernamental de la leptospirosis, el cual varía por cada país. 3 de 11 estudios (36%) presentan sistemas de vigilancia en su país a diferencia de otros estudios que no presentan estrategias integrales de control, es decir, los estudios han demostrado que la falta de coordinación entre los sectores públicos como privados limita la efectividad en políticas de control debido a la falta de coordinación entre los sectores de salud y medio ambiente. El resto de estudios de espacios vacíos indica poca información para abordar la leptospirosis de manera integral, es decir, se necesita más estudios para informar sobre las implementaciones de regulaciones y estrategias gubernamentales para el control y prevención.

12. DISCUSIÓN

En la actualidad, existe una gran controversia sobre el tratamiento adecuado para la leptospirosis por ende, en este estudio se verificó el uso de varios antibióticos como la penicilina G, doxiciclina, azitromicina, ampicilina entre otros. Pero como base se analizó tanto la penicilina como la doxiciclina teniendo en cuenta que la doxiciclina no es apta para mujeres en gestación ni en bebés en desarrollo. Larry M. Bush y María T. Vasquez recomiendan la doxiciclina de 100mg dos veces al día por 7 días. David M Brett y Robert J Lipnick comenta que el uso excesivo de la doxiciclina semanalmente aumenta las probabilidades de náuseas y vómitos con beneficios poco favorables ante la leptospira. (102)

La leptospirosis es una enfermedad muy extendida, pero es más prevalente en países tropicales por su exposición ocupacional. Según este estudio existen más signos y síntomas del sistema pulmonar, cardiovascular y cerebral. Nilanka Perera y J. Indrakumar mencionan que las manifestaciones neurológicas pueden estar presentes de un 10% al 15% en pacientes con

leptospirosis, llegando a presentar signos de irritación meníngea en el 80% de los casos. Según Panicker en un estudio encontró 40 pacientes ingresados en un hospital general durante 3 años con enfermedad neurológica aguda con leptospirosis (103).

13. PRESUPUESTO DEL PROYECTO

N/A

14. IMPACTOS (TÉCNICOS, SOCIALES, AMBIENTALES O ECONÓMICOS)

14.1.1. Impactos técnicos

□ La implementación de estrategias integradas en el abordaje de la leptospirosis permitirá el desarrollo y acceso a herramientas diagnósticas más rápidas, precisas y accesibles para humanos y animales. Adicional, la elaboración de un mapa de evidencias ayudará a facilitar la identificación de las intervenciones más eficaces como la prevención, control y manejo clínico, optimizando el uso de recursos en salud pública y veterinarias. La colaboración interdisciplinaria de médicos, médicos veterinarios, epidemiólogos y especialistas en salud ambiental fortalecerá la capacidad técnica para enfrentar esta zoonosis de manera integral. Asimismo, la estandarización de protocolos adaptados a distintos escenarios epidemiológicos ayudará a mejorar ante varias respuestas a brotes e implementación de medidas preventivas y eficaces a nivel mundial.

14.1.2. Impactos sociales

□ La Leptospirosis genera un gran impacto social, especialmente en las comunidades vulnerables principalmente afectando su salud y su la capacidad de laborar teniendo pérdidas significativas en la parte económica. La prevención y control de la leptospirosis contribuye significativamente a la reducción de la carga bacteriana, ayudando a disminuir tanto la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la propagación de información basada en evidencia científica ayuda a fortalecer la educación y conciencia pública, sensibilizando a las comunidades sobre los factores de riesgo y

fomentando prácticas preventivas para un buen manejo del entorno. Finalmente, la implementación de estrategias visibles y efectivas reforzará la confianza en las instituciones de salud pública y veterinarias, garantizando una respuesta sanitaria más eficiente y sostenible.

14.1.3. Impactos ambientales

□ La leptospirosis genera un gran impacto ambiental significativo al estar estrechamente vinculada con la contaminación de fuentes hídricas, suelos y ecosistemas naturales. Sin embargo, el control de la leptospirosis es fundamental debido a que ayuda a reducir los riesgos ecológicos que se basan en la regulación de reservorios y el control de los desechos que ayudarán a contribuir en la minimización de la contaminación ambiental en ecosistemas vulnerables. Además, la prevención de la enfermedad en varias especies como silvestres y domésticas favorecerá a la conservación de la biodiversidad, manteniendo un equilibrio ecológico. Es fundamental, la implementación de estrategias adecuadas en el manejo de drenajes y residuos el cual reducirá la contaminación hídrica, minimizando la presencia del patógeno en fuentes de agua el cual es uno de los principales medios de transmisión de la bacteria.

14.1.4. Impactos económicos

Los impactos económicos de la leptospirosis a nivel mundial son considerables, afectando tanto a la economía de los países como a los hogares individuales. La mortalidad y morbilidad está asociada a la enfermedad, la cual genera una gran carga significativa en los sistemas de salud pública debido a los altos costos relacionados con hospitalizaciones, tratamientos médicos y en algunas ocasiones la gestión de emergencias sanitarias. Así mismo, la leptospirosis llega a afectar de manera directa a la mayoría del personal tanto en los sectores productivos, reduciendo la productividad agrícola y pecuaria.

El abordaje clínico epidemiológico de la leptospirosis bajo la estrategia "One Health" tiene un impacto significativo y multifacético. Este enfoque técnico, social, ambiental y económico no solo aborda la enfermedad desde una perspectiva integral, sino que también contribuye al desarrollo sostenible, al bienestar comunitario y a la preservación del equilibrio eco sistémico.

15. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Conclusiones:

- ✓ Las revisiones sistemáticas de los múltiples estudios han reafirmado que la leptospirosis es una zoonosis de alta relevancia epidemiológica y demasiada desatendida, normalmente es subestimada en la mayoría de los países. Su impacto en la salud humana y animal está relacionado por diversos factores de riesgo como los ocupacionales, ambientales y sanitarios. Estos hallazgos resaltan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, mejorar las estrategias de diagnóstico temprano y optimizar las medidas de prevención y control en poblaciones vulnerables.
- ✓ La clasificación de los estudios distingue factores epidemiológicos, como incidencia, reservorios y clima, de barreras políticas, económicas y educativas. Aunque la vigilancia y el diagnóstico han mejorado con PCR y ELISA, aún hay deficiencias en la aplicación de políticas *One Health*, especialmente en prevención comunitaria.
- ✓ El análisis de las evidencias recopiladas permitió la construcción de un mapa que muestra la relación entre los factores de riesgo en humanos y animales, destacando la importancia del control de reservorios y la mejora en las condiciones sanitarias como estrategias clave en la reducción de la enfermedad. Sin embargo, los hallazgos indican la necesidad de fortalecer la educación sanitaria, el control de roedores y la inversión en infraestructura de saneamiento para maximizar el impacto de las estrategias de control.

Recomendaciones:

- ✓ Para la prevención y control de la leptospirosis, es importante adoptar el enfoque "One Health", con la colaboración entre sectores de la salud humana, veterinaria y ambiental, teniendo la ayuda de varios gobiernos donde las zonas tienen mayor incidencia a infectarse.
- ✓ Realizar charlas comunitarias debido a que la educación juega un papel importante en la sensibilización sobre algunos factores de riesgo al igual que las medidas preventivas que deben tomar en cuenta, como el uso de ropa protectora y el manejo adecuado del agua y los residuos.

- ✓ En diagnóstico y tratamiento, la accesibilidad de pruebas como MAT, ELISA IgM y PCR deben ser prioritarias, especialmente en países con bajos recursos. Estas pruebas deben tomarse en cuenta ante los sistemas de salud pública como privada para garantizar un diagnóstico certero. Adicional, es importante la capacitación continua de los profesionales sanitarios para una buena respuesta clínica.
- ✓ Se deben impulsar alianzas público-privadas para que logren financiar diferentes investigaciones como varios programas de prevención, control, vacunas y tratamientos.
- ✓ Es esencial la higiene rigurosa, es decir, un lavado exhaustivo de manos y la asepsia de lesiones cutáneas tras el contacto directo con aguas o suelos contaminados.

16. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guerra MA. Leptospirosis. J Am Vet Med Assoc [Internet]. 2009;234(4):472–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2460/javma.234.4.472>
- 2.- Zhu Z, Feng J, Dong Y, Jiang B, Wang X, Li F. Cerebral infarct induced by severe leptospirosis-a case report and literature review. BMC Neurol [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-03021-5>
- 3.-Yang C-W, Pan M-J, Wu M-S, Chen Y-M, Tsen Y-T, Lin C-L, et al. Leptospirosis: An ignored cause of acute renal failure in Taiwan. Am J Kidney Dis [Internet]. 1997;30(6):840–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90091-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90091-3)
- 4.- Honarmand H, Eshraghi S. Detection of leptospire serogroups, which are common causes of human acute leptospirosis in Guilan, northern Iran. Iran J Public Health [Internet]. 2011 [citado el 4 de febrero de 2025];40(1):107–14. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3481722/pdf/ijph-40-107.pdf>
- 5.- Bautista TB, Bulla CD, López BH, Díaz AA, Pulido MM. (2019). *Leptospirosis: enfermedad de importancia en salud pública*. <https://doi.org/10.24188/recia.v11.n1.2019.727>
- 6.- Guerra, M. A. (2013). Leptospirosis: Public health perspectives. *Biologicals: Journal of the*

International Association of Biological Standardization, 41(5), 295–297.

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2013.06.010>

7.- Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*.

2015;387:65–97. doi:10.1007/978-3-662-45059-8

8.- Murphy, S. C., Negron, M. E., Pieracci, E. G., Deressa, A., Bekele, W., Regassa, F., Wassie, B. A., Afera, B., Hajito, K. W., Walelign, E., Abebe, G., Newman, S., Rwego, I. B., Mutonga, D., Gulima, D., Kebede, N., Smith, W. A., Kramer, L. M., Kibria, A., ... Gallagher, K. (2019).

One Health collaborations for zoonotic disease control in Ethiopia: -EN- -FR- Les collaborations Une seule santé pour lutter contre les maladies zoonotiques en Éthiopie -ES- Actividades de colaboración en clave de Una sola salud para combatir enfermedades zoonóticas en Etiopía. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*,

38(1), 51–60. <https://doi.org/10.20506/rst.38.1.2940>

9.-Polo N, Machado G, Rodrigues R, Nájera Hamrick P, Munoz-Zanzi C, Pereira M, et al. A One Health approach to investigating *Leptospira* serogroups and their spatial distributions among humans and animals in Rio Grande do Sul, Brazil, 2013–2015. *Trop Med Infect Dis*

[Internet]. 2019;4(1):42. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6473481/pdf/tropicalmed-04-00042.pdf>

10.- Schneider M, Jancloes M, Buss D, Aldighieri S, Bertherat E, Najera P, et al. Leptospirosis: A silent epidemic disease. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013;10(12):7229–34.

Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3881163/pdf/ijerph-10-07229.pdf>

11.- Del Rio Vilas⁶ JS, Cleaveland¹ , J. Sharp² , B. Abela-Ridder³ , K. J. Allan¹ , J. Buza⁴ , J. A. Crump⁵ , A. Davis² , V. J. Del Rio Vilas⁶ , W. A. de Glanville¹ , R. R. Kazwala⁷ , T. Kibona⁴ , F. J. Lankester⁸ , A. Lugelo⁷ , B. T. Mmbaga⁹ , M. P. Rubach¹⁰, E. S. Swai¹¹, L. Waldman¹², D. T. Haydon¹ , K. Hampson¹ and J. E. B. Halliday. One Health contributions towards more effective and equitable approaches to health in low- and middle-income countries [Internet]. 2017. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5468693/pdf/rstb20160168.pdf>

12.- Leptospirosis [Internet]. Paho.org. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/temas/leptospirosis>

13.- Sykes JE, Haake DA, Gamage CD, Mills WZ, Nally JE. A global one health perspective on leptospirosis in humans and animals. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. 2022 [citado el 23 de enero de 2025];260(13):1589–96. Disponible en:

<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/260/13/javma.22.06.0258.xml>

14.- Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, Nájera-Aguilar P, Pereira M. Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: Reported outbreaks and literature review (2002–2014). *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014;11(10):10770–89. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4211005/pdf/ijerph-11-10770.pdf>

15.- Pereira MM, Schneider MC, Munoz-Zanzi C, Costa F, Benschop J, Hartskeerl R, et al. A road map for leptospirosis research and health policies based on country needs in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2017;1–9. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6645167/pdf/rpsp-41-e131.pdf>

16.- Noemi Polo , Gustavo Machado , Rogerio Rodrigues 3, Patricia Nájera Hamrick , Claudia Munoz-Zanzi , Martha Maria Pereira , Marilina Bercini , Loeci Natalina Timm, Maria Cristina Schneider. A One Health Approach to Investigating *Leptospira* Serogroups and Their Spatial Distributions among Humans and Animals in Rio Grande do Sul, Brazil, 2013–2015 [Internet]. *PuMbed*. 2019 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6473481/>

17.- Teles AJ, Bohm BC, Silva SCM, Bruhn FRP. Socio-geographical factors and vulnerability to leptospirosis in South Brazil. *BMC Public Health* [Internet]. 2023;23(1). Disponible en:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10329394/pdf/12889_2023_Article_16094.pdf

18.- Montenegro-Idrogo JJ, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ. Risk of human leptospirosis in Colombia: spatiotemporal analysis and related hydroclimatic factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2024;118(9):605–15. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trae013>

19.- Calvopiña M, Vásconez E, Coral-Almeida M, Romero-Alvarez D, Garcia-Bereguiain MA, Orlando A. Leptospirosis: Morbidity, mortality, and spatial distribution of hospitalized cases in Ecuador. A nationwide study 2000-2020. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet].

2022;16(5):e0010430.

Disponible en:

en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9129009/pdf/pntd.0010430.pdf>

- 20.- Sánchez-Montes S, Espinosa-Martínez DV, Ríos-Muñoz CA, Berzunza-Cruz M, Becker I. Leptospirosis in Mexico: Epidemiology and potential distribution of human cases. PLoS One [Internet]. 2015;10(7):e0133720. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4514770/pdf/pone.0133720.pdf>
- 21.- Manuel Calvopiña 1,* , Daniel Romero-Alvarez 1,2, Eduardo Vasconez 1 , Gabriela Valverde-Muñoz 3 , Gabriel Trueba 4 , Miguel Angel Garcia-Bereguiain 1,5 and Solon Alberto Orlando. Leptospirosis in Ecuador: Current Status and Future Prospects [Internet]. 2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10141158/pdf/tropicalmed-0800202.pdf>
- 22.- Kathryn J Allan 1,* , Jo E B Halliday 1, Mark Moseley 2, Ryan W Carter 1, Ahmed Ahmed 3, Marga G A Goris 3, Rudy A Hartskeerl 3, Julius Keyyu 4, Tito Kibona 5,6, Venance P Maro 6,7, Michael J Maze 6,8, Blandina T Mmbaga 6,7, Rigobert Tarimo 5,6, John A Crump 6,7,8,9, Sarah Cleaveland. Assessment of animal hosts of pathogenic Leptospira in northern Tanzania [Internet]. PubMed. 2018 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5991636/>
- 23.- Levett PN. Leptospirosis [Internet]. PubMed. 2020 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC88975/>
- 24.- Manuela Carugati A, Kajiru G Kilonzo B, John A Crump. Fever, bacterial zoonoses, and One Health in sub-Saharan Africa [Internet]. PubMed. 2019 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6771343/>
- 25.- Gamage CD, Mills WZ, Nally JE. A global one health perspective on leptospirosis in humans and animals. J Am Vet Med Assoc [Internet]. 2022 [citado el 23 de enero de 2025];260(13):1589–96. Disponible en: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/260/13/javma.22.06.0258.xml>
- 26.- Federico Costa 1,2,3,#, José E Hagan 1,3,#, Juan Calcagno 1, Michael Kane 4, Paul Torgerson 5, Martha S Martinez-Silveira 1, Claudia Stein 6, Bernadette Abela-Ridder 7, Albert I Ko. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review [Internet]. Nih.gov. 2017 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4574773/#pntd.0003898.s015>
- 27.-Horovitz I. Los Roedores, un Registro de Diversidad y Formas Gigantes [Internet].

Msanchezlab.net. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.msanchezlab.net/files/venezuela_paleontologica/ven_pal_cap16.pdf

28.- Orjuela AG, Parra-Arango JL, Sarmiento-Rubiano LA. Bovine leptospirosis: effects on reproduction and an approach to research in Colombia. Trop Anim Health Prod [Internet]. 2022;54(5). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9360731/pdf/11250_2022_Article_3235.pdf

29.- Cynthia Sohm a,b,c,*, Janina Steiner b, Julia Jöbstl b, Thomas Wittek c, Clair Firth b, Romana Steinparzer d, Amélie Desvars-Larrive. A systematic review on leptospirosis in cattle: A European perspective [Internet]. PubMed. 2023 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10416059/>

30.- Ngugi JN, Fèvre EM, Mgode GF, Obonyo M, Mhamphi GG, Otieno CA, et al. Seroprevalence and associated risk factors of leptospirosis in slaughter pigs; a neglected public health risk, western Kenya. BMC Vet Res [Internet]. 2019;15(1). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6842184/pdf/12917_2019_Article_2159.pdf

31.-Gomes YA, Medeiros LS, Di Azevedo MIN, Loureiro AP, Loria de Melo JDS, CarvalhoCosta FA, et al. Identification of vaginal *Leptospira* in cervical-vaginal mucus of slaughtered pigs in the amazon region. Anim Reprod Sci [Internet]. 2022;238:106930. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106930>

32.- Mai LTP, Dung LP, Than PD, Van Dinh T, Quyet NT, Hai H, et al. *Leptospira* infection among human-close-contact animals in different geographical areas in Vietnam. Sci Prog [Internet]. 2021;104(3). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10450701/pdf/10.1177_00368504211031747.pdf

33.- Silva 4 Rafaella Martini 5 Leandro Meneguelli Biondo 6 Rogério Giuffrida 7 Ivan Roque Barros Filho 1 Vamilton Alvares Santarém 7 Helio Langoni 3 Cláudia Turra Pimpão 2 And Alexander Welker Biondo Aaronson Ramathan Freitas 1 Ruana Renostro Delai 2 Louise Bach Kmetiuk 1 Raquel Cuba Gaspar 3 Evelyn Cristine ARF. Spatial Owner-Dog Seroprevalence of *Leptospira* spp. Antibodies in Oceanic Islands and Costal Mainland of Southern Brazil [Internet]. 2013. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10141485/pdf/tropicalmed-08-00229.pdf>

- 34.- Knöpfler S, Mayer-Scholl A, Luge E, Klopfleisch R, Gruber AD, Nöckler K, et al. Evaluation of clinical, laboratory, imaging findings and outcome in 99 dogs with leptospirosis. *J Small Anim Pract* [Internet]. 2017;58(10):582–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jsap.12718>
- 35.- Rissi DR, Brown CA. Diagnostic features in 10 naturally occurring cases of acute fatal canine leptospirosis. *J Vet Diagn Invest* [Internet]. 2014;26(6):799–804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1040638714553293>
- 36.- Jiménez JIS, Marroquin JLH, Richards GA, Amin P. Leptospirosis: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care* [Internet]. 2017;43:361–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.11.005>
- 37.- Leptospirosis [Internet]. Cdc.gov. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/leptospirosis>
- 38.- Dielson S, Vieira RCAJMV. Comparison of the PF07598-Encoded Virulence-Modifying Proteins of *L. interrogans* and *L. borgpetersenii* [Internet]. 2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9863803/pdf/tropicalmed-08-00014.pdf>
- 39.- Miller E, Barragan V, Chiriboga J, Weddell C, Luna L, Jiménez DJ, et al. *Leptospira* in river and soil in a highly endemic area of Ecuador. *BMC Microbiol* [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7792295/pdf/12866_2020_Article_2069.pdf
- 40.- Picardeau M. *Leptospira* and Leptospirosis [Internet]. Hal.science. 2020 [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://hal.science/pasteur-02951950>
- 41.- Samrot AV, Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chan-draseskaran S, Palanisamy R, et al. Leptospiral infection, pathogenesis and its diagnosis—A review. *Pathogens* [Internet]. 2021;10(2):145. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/pathogens>
- 42.- B. Roca. LEPTOSPIROSIS.[Internet]. Google.com. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjL0JjmyueJAXUVfTABHcMOBkQ4ChAWegQIIxAB&url=https%3A%2F%2Frevistas.unav.edu%2Findex.php%2Frevista-de-medicina%2Farticle%2Fdownload%2F7603%2F6656&usg=AOvVaw3UwDjgFDzHukQlw_TfgjOs&opi=89978449

43.- Sykes JE, Francey T, Schuller S, Stoddard RA, Cowgill LD, Moore GE. Updated ACVIM consensus statement on leptospirosis in dogs. J Vet Intern Med [Internet]. 2023;37(6):1966–82. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10658540/pdf/JVIM-371966.pdf>

44.- Volumen I. MANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA [Internet]. Org.ar. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/download-archivos/Leptospira.pdf>

45.- Amanda M. Smith 1 JWSGEM. Potential Drivers for the Re-Emergence of Canine Leptospirosis in the United States and Canada [Internet]. 2022. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9694660/pdf/tropicalmed-07-00377.pdf>

46.- Richard E, Geslin J, Wurtzer S, Moulin L. Monitoring of Leptospira species diversity in freshwater bathing area and in rats in Paris, France. Sci Total Environ [Internet]. 2022;833:155121. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155121>

47.- Garcia-Lopez M, Lurier T, Bouilloud M, Pradel J, Tatard C, Sepulveda D, et al. Prevalence, genetic diversity and eco-epidemiology of pathogenic Leptospira species in small mammal communities in urban parks Lyon city, France. PLoS One [Internet]. 2024;19(4):e0300523. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11006123/pdf/pone.0300523.pdf>

48.- Hardgrove E, Zimmerman DM, von Fricken ME, Deem S. A scoping review of rodentborne pathogen presence, exposure, and transmission at zoological institutions. Prev Vet Med [Internet]. 2021;193(105345):105345. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167587721000891>

49.- Cilia G, Bertelloni F, Albin S, Fratini F. Insight into the epidemiology of leptospirosis: A review of Leptospira isolations from “unconventional” hosts. Animals (Basel) [Internet]. 2021;11(1):191. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/animals>

- 50.- Philip N, Garba B, Neela VK. Long-term preservation of *Leptospira* spp.: challenges and prospects. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2018;102(13):5427–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-018-9047-9>
- 51.- 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* [Internet]. 2002;70(12):6926–32. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC132952/pdf/0299.pdf>
- 52.- Gostic KM, Wunder EA Jr, Bisht V, Hamond C, Julian TR, Ko AI, et al. Mechanistic dose-response modelling of animal challenge data shows that intact skin is a crucial barrier to leptospiral infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2019;374(1782):20190367. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2019.0367>
- 53.- Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015;9(9):e0003843. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4574979/pdf/pntd.0003843.pdf>
- 54.- Nogueira DB, da Costa FTR, de Sousa Bezerra C, Soares RR, da Costa Barnabé NN, Falcão BMR, et al. *Leptospira* sp. vertical transmission in ewes maintained in semiarid conditions. *Anim Reprod Sci* [Internet]. 2020;219:106530. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106530>
- 55.- Azevedo IR, Amamura TA, Isaac L. Human leptospirosis: In search for a better vaccine. *Scand J Immunol* [Internet]. 2023;98(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/sji.13316>
- 56.- Isabela Resende Azevedo | Thais Akemi Amamura | Lourdes Isaac. Human leptospirosis: In search for a better vaccine [Internet]. 2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11353611/pdf/idr-16-00049.pdf>
- 57.- Yeoh TS, Tang T-H, Citartan M. Isolation of a novel DNA aptamer against LipL32 as a potential diagnostic agent for the detection of pathogenic *Leptospira*. *Biotechnol J* [Internet]. 2022;18(3):e2200418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.202200418>
- 58.- Waggoner JJ, Pinsky BA. Molecular diagnostics for human leptospirosis. *Curr Opin Infect*

Dis [Internet]. 2016;29(5):440–5. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5127924/pdf/nihms831013.pdf>

59.- Campos Chacón N. Leptospirosis. Med Leg Costa Rica [Internet]. 2014 [citado el 23 de enero de 2025];31(2):112–8. Disponible en:
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152014000200012

60.- Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. En: Current Topics in Microbiology and Immunology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 65–97 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4442676/pdf/nihms690013.pdf>

61.- Werts DBA. Host and Species-Specificities of Pattern Recognition Receptors Upon Infection With *Leptospira interrogans* [Internet]. 2022. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9353586/pdf/fcimb-12-932137.pdf>

62.- LEPTOSPIROSIS [Internet]. Revistamedicasinergia.com. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en:
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/346/770?inline=1>.

63.- Kaushal A. Recent advances in the diagnosis of leptospirosis. Front Biosci [Internet]. 2020;25(9):1655–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/4872>

64.- Margarita Arboleda 1,*, Mariana Mejía-Torres 1 , Maritza Posada 1 , Nicaela Restrepo 1 , Paola Ríos-Tapias 1 , Luis Alberto Rivera-Pedroza 1 , David Calle 1 , Miryan M. SánchezJiménez 1 , Katerine Marín 1 and Piedad Agudelo-Flórez. Molecular Diagnosis as an Alternative for Public Health Surveillance of Leptospirosis in Colombia [Internet]. 2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10673046/pdf/microorganisms-1102759.pdf>

65.- *Leptospira* DEL. GUÍA PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO [Internet]. Gov.co. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en:
<https://www.ins.gov.co/buscador/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Leptospira%20spp.pdf>

66.- Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. Med Mal Infect [Internet]. 2013;43(1):1–9. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X12003198>

- 67.- Chimbí AKG. Protocolo de vigilancia en salud pública Leptospirosis [Internet]. Gov.co. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Lineamientos/Pro_Leptospirosis%202024.pdf
- 68.- Butler T. The Jarisch–Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017;96(1):46–52. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5239707/pdf/tropmed-96-46.pdf>
- 69.- Claudia M. Romero-Vivas1 AKF. *Leptospira* spp. and human leptospirosis [Internet]. Redalyc.org. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/817/81745985011.pdf>
- 70.- Maranich KPA. Antibiotic Chemoprophylaxis for Leptospirosis: Previous Shortcomings and Future Needs [Internet]. 2024. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11281621/pdf/tropicalmed-09-00148.pdf>
- 71.- Pavlo Petakh^{1,2} *, Payam Behzadi³ , Valentyn Oksenysh⁴ * and Oleksandr Kamyshnyi. Current treatment options for leptospirosis: a mini-review [Internet]. 2024. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11081000/pdf/fmicb-15-1403765.pdf>
- 72.- Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 1975;5(4):413–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/10408367509107050>
- 73.- Pavlo Petakh ^{1,2} , Valentyn Oksenysh ^{3,*} and Oleksandr Kamyshnyi. Corticosteroid Treatment for Leptospirosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. 2024. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11313367/pdf/jcm-13-04310.pdf>
- 74.- Kadam PM, Gregory NAM, Zelger BM, Carlson JA. Delayed Onset of the Jarisch–Herxheimer Reaction in Doxycycline-Treated Disease [Internet]. *Lww.com*. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://journals.lww.com/amjdermatopathology/abstract/2015/06000/delayed_onset_of_the_jarisch_herxheimer_reaction.17.aspx
- 75.- Schneider M, Velasco-Hernandez J, Min K-D, Leonel D, Baca-Carrasco D, Gompper M, et al. The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of

leptospirosis outbreaks. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2017;14(6):594. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5486280/pdf/ijerph-14-00594.pdf>

76.- Brunner KT, Meyer KF. Streptomycin in the treatment of *Leptospira* carriers; experiments with hamsters and dogs. Proc Soc Exp Biol Med [Internet]. 1949;70(3):450–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-70-16957>

77- Alt DP, Zuerner RL, Bolin CA. Evaluation of antibiotics for treatment of cattle infected with *Leptospira borgpetersenii* serovar hardjo. J Am Vet Med Assoc [Internet]. 2001 [citado el 23 de enero de 2025];219(5):636–9. Disponible en: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/219/5/javma.2001.219.636.xml>

78.- ANTIBIOTICOS [Internet]. Com.co. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.vecol.com.co/producto/ceftiofur-sodico/>

79.- Medicamentos Veterinarios D. OXITETRACICLINA INVESA [Internet]. Aemps.es. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/2699%20ESP/2699_ESP_ft.pdf

80.- Generalidades 1. Pleurotil 250 OS Página 1 de 3 [Internet]. Agrovvetmarket.com. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.agrovvetmarket.com/productosveterinarios/documento/pleurotil-250-os-tilmicosina-antibiotico-solucion-oral/inserto>

81.- Guadalupe B, Balara MFA, Brandão FZ, Martins GM de S, Lilenbaum W. Streptomycin treatment of genital carriers of *Leptospira* in experimentally infected sheep on different estrous phases. Res Vet Sci [Internet]. 2022;152:579–81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034528822003071>

82.- Alegría Juan Ramón Silva Gil ÁGGCRM. Leptospirosis canina [Internet]. Unirioja.es. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7210308.pdf>

83.- Stoddard ISRG. Leptospirosis [Internet]. Cdc.gov. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infectionsdiseases/leptospirosis>

- 84.- A M Monahan 1, I S Miller, J E Nally. Leptospirosis: risks during recreational activities [Internet]. Oup.com. [citado el 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jambio/articleabstract/107/3/707/6719776?redirectedFrom=fulltext&login=false>
- 85.- Goldstein RE. Canine leptospirosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* [Internet]. 2010;40(6):1091–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.008>
- 86.- Martins G, Lilenbaum W. Control of bovine leptospirosis: Aspects for consideration in a tropical environment. *Res Vet Sci* [Internet]. 2017;112:156–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.03.021>
- 87.- Mughini-Gras L, Bonfanti L, Natale A, Comin A, Ferronato A, La Greca E, et al. Application of an integrated outbreak management plan for the control of leptospirosis in dairy cattle herds. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2013;142(6):1172–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268813001817>
- 88.- Giovana C. Barazzone^{1,2†}, Aline F. Teixeira^{1†}, Bruna O. P. Azevedo^{1,2}, Deborah K. Damiano^{1,2}, Marcos P. Oliveira^{1,2}, Ana L. T. O. Nascimento^{1,2*‡} and Alexandre P. Y. Lopes. Revisiting the Development of Vaccines Against Pathogenic *Leptospira*: Innovative Approaches, Present Challenges, and Future Perspectives [Internet]. 2022. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8761801/pdf/fimmu-12-760291.pdf>
- 89.- Blessington T, Schenck AP, Levine JF. Frequency of animal leptospirosis in the southern United States and the implications for human health. *South Med J* [Internet]. 2020;113(5):240–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001093>
- 90.- Miake-Lye IM, Hempel S, Shanman R, Shekelle PG. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4750281/pdf/13643_2016_Article_204.pdf
- 91.- Bragge P, Clavisi O, Turner T, Tavender E, Collie A, Gruen RL. The Global Evidence Mapping Initiative: Scoping research in broad topic areas. *BMC Med Res Methodol* [Internet].

2011;11(1):92. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3141802/pdf/14712288-11-92.pdf>

92.- Snilstveit B, Vojtkova M, Bhavsar A, Stevenson J, Gaarder M. Evidence & Gap Maps: A tool for promoting evidence informed policy and strategic research agendas. J Clin Epidemiol [Internet]. 2016;79:120–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.015>

93.- McKeown NM, Livingston KA, Sawicki CM, Miller KB. Evidence mapping to assess the available research on fiber, whole grains, and health. Nutr Rev [Internet].

2020;78(Supplement_1):37–42.

Disponible

en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7390649/pdf/nuz062.pdf>

94.- Portal Regional da BVS [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 24 de enero de 2025].

Disponible en: <https://bvsalud.org/>

95.- Alves B/. O/. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/>

96.- Home [Internet]. 3ieimpact.org. [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en:

<https://www.3ieimpact.org/>

97.- Rayyan [Internet]. Rayyan.ai. [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en:

https://rayyan.ai/users/sign_in

98.- PubMed [Internet]. Nih.gov. [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

99.- Treinamentos E-K. Uso do Rayyan para seleção de artigos para revisão sistemática [Internet]. Youtube; [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en:

https://www.youtube.com/watch?v=m_FhRObnO10&t=31s

100.- AMSTAR - assessing the methodological quality of systematic reviews [Internet].

Amstar.ca. [citado el 24 de enero de 2025]. Disponible en:

https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

101.- Tennfjord MK, Gabrielsen R, Tellum T. Effect of physical activity and exercise on endometriosis-associated symptoms: a systematic review. BMC Womens Health [Internet].

2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01500-4>

102.- Schneider MC, Najera P, Pereira MM, Machado G, dos Anjos CB, Rodrigues RO, et al. Leptospirosis in Rio Grande do sul, Brazil: An ecosystem approach in the animal-human interface. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015;9(11):e0004095. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4643048/pdf/pntd.0004095.pdf>

103.- Bandara AGNMK, Kalaivarny G, Perera N, Indrakumar J. Aseptic meningitis as the initial presentation of *Leptospira borgpetersenii* serovar Tarassovi: two case reports and a literature review. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8161910/pdf/12879_2021_Article_6200.pdf

