

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

***“Aspectos ecológicos y operacionales de la vigilancia de leptospirosis en Argentina”***

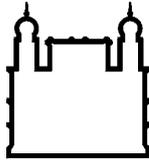
*por*

***Paulina Jacob***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Sá Carvalho  
Segundo orientador: Prof. Dr. Christovam de Castro Barcellos Neto  
Terceira orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Bibiana Vanasco*

*Buenos Aires, maio de 2015.*



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



*Esta dissertação, intitulada*

***“Aspectos ecológicos y operacionales de la vigilancia de leptospirosis en Argentina”***

*apresentada por*

***Paulina Jacob***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

**Prof. Dr. Gustavo Daniel Buzai**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilia Sá Carvalho – Orientadora principal**

*Dissertação defendida e aprovada em 20 de maio de 2015.*

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

J15a      Jacob, Paulina  
Aspectos ecológicos y operacionales de la vigilancia de leptospirosis em Argentina. / Paulina Jacob. -- 2015.  
88 f. : il. color. ; tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Marília Sá Carvalho  
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Leptospirose - epidemiologia. 2. Leptospirose - diagnóstico. 3. Fatores de Risco. 4. Análise Espaço-Temporal. 5. Análise Fatorial. 6. Argentina. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.950982



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



**ANLIS** | Administración Nacional de  
Laboratorios e Institutos de Salud

Dedicado a mis padres, hermanas y esposo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a Juan Manuel, mi marido, por todo el amor y la contención que me brinda día a día. Por compartir su vida conmigo y permitirme ser y crecer en lo que me gusta. Por creer en mí y motivarme en los momentos en que lo necesito.

A mis adorados padres, por brindarme la oportunidad de ser quien soy y dejar desarrollarme día a día en lo personal y profesional. Por el esfuerzo realizado para que hoy en día esté donde estoy. Por creer en mí, apoyarme e incentivar a cumplir mis sueños. A mis hermanas, Ana y Majo, por demostrarme continuamente su amor, confianza y, a mi criterio exagerada, admiración. Gracias por estar siempre a mi lado y compartir mi felicidad.

A mis directores, Marilia y Christovam, por toda la ayuda y conocimientos desinteresadamente brindados. Por abrirme las puertas de sus oficinas o casas para mostrarme el mundo de la epidemiología y SIG. Gracias por el cordial y amable trato, haciéndome sentirlos cerca a pesar de las distancias geográficas y profesionales.

Al Dr. Jaime Lazovski y demás autoridades del Ministerio de Salud de la Nación por la oportunidad brindada. A la Administración Nacional de Laboratorio e Institutos de Salud (ANLIS) “Dr. Carlos G. Malbrán” y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Dr. Emilio Coni” por el financiamiento y la posibilidad de estudiar un posgrado. Especialmente a mis compañeras de trabajo Bibiana, Fernanda, Yosena, Carolina y Noelia por el apoyo y el interés brindado durante todo el desarrollo de la maestría.

A todos los profesores del FIOCRUZ que participaron en el dictado de cursos, por abandonar una semana sus hogares y dedicarnos todo su tiempo y conocimiento.

A mis compañeros de maestría, por hacer de cada estadía en Buenos Aires una semana de alegrías y, a veces, frustraciones compartidas. Por el apoyo, las charlas, las risas y enseñanzas brindadas.

A todos los que directa o indirectamente colaboraron para el desarrollo de este trabajo.



Liniers

## RESUMEN

La leptospirosis es una de las zoonosis más ampliamente distribuidas en el mundo, y continúa siendo un problema de salud pública, especialmente en países donde ocurren abundantes precipitaciones. En Argentina, si bien el trabajo rural constituye un factor de riesgo importante, ha emergido como principal factor de riesgo el contacto con inundaciones por lluvias, especialmente en grandes centros urbanos. El objetivo principal del trabajo fue identificar patrones espacio-temporales de la transmisión de leptospirosis en Argentina, en base a datos de los casos de leptospirosis probables y confirmados desde el año 2009 a la actualidad, y su relación con las condiciones geográficas, ambientales y operacionales del sistema de laboratorios y vigilancia epidemiológica. Para hacerlo, se crearon nuevas regiones de estudio utilizando un software GIS y se construyeron las series de tiempo de casos para cada una. Se analizaron según sus componentes y se realizó una estimación del modelo de factores, resultando en 1 factor explicativo. A través de ello se detectaron tres padrones diferentes de transmisión de leptospirosis en Argentina, mostrando que posiblemente estén definidos por la diferencia de climas. Además, el análisis de los datos de la vigilancia mostró que existe gran porcentaje de casos no resueltos, y zonas silenciosas que deberían notificar casos sin embargo no lo hacen.

## ABSTRACT

Leptospirosis is the most widespread zoonotic disease in the world, and it remains being a public health problem, especially in countries with heavy rains occurrence. In Argentina, while the rural labor is an important risk factor, contact with flooding rains has emerged as a major risk factor, especially in large urban centers. The main objective was to identify spatiotemporal transmission patterns of leptospirosis in Argentina, based on data of probable and confirmed leptospirosis cases since 2009 to the present, and its relation to geographical, environmental and operational conditions of laboratories system and epidemiological surveillance. To do this, new study regions were created using a GIS software and were constructed the time series of cases for each. The series were analyzed according to their components and the estimated factor model was performed, resulting in one explanatory factor. Three different transmission standards of leptospirosis were detected in Argentina, showing that they are possibly defined by the different climates. Furthermore, analysis of surveillance data showed that there is large percentage of unsolved cases and silent zones that should report cases.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	14
2. MARCO TEÓRICO .....	15
2.1. Leptospirosis .....	15
2.1.1. Características generales .....	15
2.1.2. Incidencia mundial de la enfermedad .....	17
2.1.3. Factores de riesgo asociados a la infección .....	17
2.1.4. Diagnóstico .....	21
2.1.5. Vigilancia y notificación de casos de leptospirosis en Argentina.....	24
2.2. Descripción de Argentina .....	24
2.2.1. Características geográficas y división política.....	24
2.2.2. Clima.....	26
2.2.3. Análisis espacial.....	33
3. OBJETIVOS .....	35
3.1. Objetivo general.....	35
3.1. Objetivos específicos .....	35
4. METODOLOGÍA .....	36
4.1. Definición de caso .....	36
4.2. Origen de los datos .....	37
4.3. Análisis exploratorio de los datos.....	38
4.3.1. Test de correlación simple .....	38
4.4. Análisis espacio-temporal.....	39
4.4.1. Autocorrelación.....	40
4.4.2. Test de correlación cruzada entre dos series de tiempo .....	41
4.4.3. Descomposición .....	41
4.4.4. Análisis factorial .....	42
5. RESULTADOS .....	44
5.1. Redivisión de Argentina basada en la teoría y utilizando SIG .....	44
5.2. Descripción de los datos de la vigilancia y análisis exploratorio .....	45
5.3. Análisis espacio-temporal.....	50
5.4. Análisis de las series de tiempo .....	55
5.5. Estimación del modelo de factores .....	60
5.6. Ecorregiones versus provincias .....	64
6. DISCUSIÓN .....	67
6.1. Leptospirosis relacionada al trabajo .....	67
6.2. Leptospirosis relacionada a viajes .....	67
6.3. Leptospirosis comunitaria.....	68
6.4. Leptospirosis en Argentina .....	70
6.4.1. Vigilancia y laboratorio .....	72
6.4.2. Padrones temporales .....	74
6.4.3. Ecorregiones versus provincias.....	75
6.5. Métodos .....	76
7. CONSIDERACIONES FINALES.....	78
8. REFERENCIAS .....	79

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> (A) Micrografía de <i>Leptospira interrogans</i> serovar Copenhageni en microscopio electrónico de barrido de alta resolución (B) A mayor aumento.....	16
<b>Figura 2.</b> Zonas con riesgo de inundación en Argentina.....	20
<b>Figura 3.</b> Laboratorios de diagnóstico de leptospirosis. Puntos amarillos: laboratorios que realizan pruebas de tamizaje o screening, puntos rojos: laboratorios que realizan confirmación de leptospirosis.....	23
<b>Figura 4.</b> Ecorregiones de la Argentina. Fuente: Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable.....	23
<b>Figura 5.</b> Climas de Argentina. Fuente: Instituto Geográfico Nacional. República Argentina.....	27
<b>Figura.</b> Climogramas de las ciudades de Posadas, Santiago del Estero y San Miguel de Tucumán, ejemplos de climas subtropical con estación seca, subtropical con estación seca y subtropical serrano, respectivamente.....	28
<b>Figura 7.</b> Climogramas de las ciudades de Santa Fe, Curuzú Cuatiá, Córdoba, Necochea y Santa Rosa, como ejemplos de climas templados: pampeano, sin invierno, serrano, oceánico y de transición, respectivamente.....	30
<b>Figura 8.</b> Climogramas de las ciudades de Salta, San Juan y Neuquén, como ejemplos de climas áridos: de montaña, de las sierras y campos, y de la estepa, respectivamente.....	31
<b>Figura 9.</b> Algoritmo de notificación de casos de leptospirosis al SIVILA. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación.....	37
<b>Figura 10.</b> Regiones resultantes de la intersección entre provincias y ecorregiones de la Argentina. Se muestran coloreadas aquellas candidatas a poseer riesgo de leptospirosis debido a sus condiciones climáticas y actividades humanas.....	44
<b>Figura 11.</b> Gráfico de barras con la proporción de casos Sospechosos, probables, confirmados y descartados para cada año de estudio.....	46
<b>Figura 12.</b> Series de tiempo de los casos sospechosos, probables, descartados y confirmados en Argentina, para el período enero de 2009 a diciembre de 2014.....	47
<b>Figura 13.</b> Gráficos de dispersión entre los casos sospechosos y confirmados (a), probables y confirmados (b), y descartados y confirmados (c).....	48
<b>Figura 14.</b> Gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo de los casos sospechosos y confirmados (a), probables y confirmados (b), y descartados y confirmados (c).....	49
<b>Figura 15.</b> Gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo de los casos probables y confirmados para las regiones cuya suma de casos C+P fue mayor a 10... 51	51
<b>Figura 16.</b> Total de casos C+P de cada región.....	52
<b>Figura 17.</b> Series de tiempo de casos C+P de las regiones que notificaron entre 10 y 40 casos en el total del período de estudio.....	49
<b>Figura 18.</b> Serie de tiempo de los casos C+P de las regiones que notificaron más de 40 casos en todo el período de estudio.....	54
<b>Figura 19.</b> Función de autocorrelación simple de cada una de las series temporales de las regiones que notificaron más de 20 casos C+P.....	55
<b>Figura 20.</b> Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 5. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.....	56
<b>Figura 21.</b> Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 22. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.....	56
<b>Figura 22.</b> Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 49. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.....	56

**Figura 23.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 58. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 57

**Figura 24.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 59. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 57

**Figura 25.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 60. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 57

**Figura 26.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 69. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 58

**Figura 27.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 70. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 58

**Figura 28.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 71. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 58

**Figura 29.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 72. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos ..... 59

**Figura 30.** Gráfico de valores propios .....60

**Figura 31.** Casos explicados según el Factor 1 en cada región ..... 62

**Figura 32.** Gráfico de valores propios vs cargas, con los puntos identificados según las regiones..... 63

**Figura 33.** Mapa de las regiones coloreadas según los padrones definidos. Se muestran en puntos los laboratorios de diagnóstico. Puntos amarillos: laboratorios que poseen sólo técnicas de tamizaje, puntos rojos: confirmación ..... 64

**Figura 34.** Mapas de Argentina según a) Provincias y ecorregiones. Las ecorregiones se muestran con colores diferentes mientras que los límites provinciales se denotan con línea gruesa. b) Casos sospechosos por región. d) Casos C+P por región ..... 65

**Figura 35.** Regiones coloreadas según el porcentaje de casos cerrados en el total. Los puntos amarillos indican la localización de los laboratorios de confirmación. Las etiquetas de las regiones indican el número de casos cerrados de cada una ..... 66

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Inundaciones por lluvias ocurridas en Argentina en los últimos años, según año, mes y ciudad afectada .....	21
<b>Tabla 2.</b> Características geográficas, socioeconómicas, climáticas y principales actividades humanas en cada ecorregión Argentina.....	32
<b>Tabla 3.</b> Número de casos según clasificación por año. Fuente: SNVS-SIVILA .....	45
<b>Tabla 4.</b> Características de los casos confirmados de leptospirosis, probables, sospechosos y descartados. Relación masculino/femenino (Rel M/F) y edad promedio de cada sexo e intervalo de confianza del 95% .....	45
<b>Tabla 5.</b> Incidencia de casos confirmados de leptospirosis por año y total, cada 100000 habitantes .....	46
<b>Tabla 6.</b> Cargas o loadings de cada variable región en el Factor 1 .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario

DNI: Documento Nacional de Identidad

ELISA: Ensayos por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas, del Inglés Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENOs: Enfermedades de Notificación Obligatoria

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IGN: Instituto Geográfico Nacional

ILS: Sociedad Internacional de Leptospirosis (del inglés International Leptospirosis Society)

INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

INEI: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

LERG: Grupo de Referencia de Carga de Leptospirosis, del inglés Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group

LNRL: Laboratorio Nacional de Referencia de Leptospirosis

MAT: Microaglutinación

MLST: Tipificación Multilocus de Secuencias, del inglés Multilocus Sequence Typing

NBI: Necesidades Básicas Insatisfechas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, del inglés Polymerase Chain Reaction

RNLL: Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis

rRNA: Ácido Ribonucleico ribosomal, del inglés ribosomal Ribonucleic Acid

SIG: Sistemas de Información Geográfica

SIVILA: Sistema de Vigilancia Laboratorial

SNVS: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud

TR: Aglutinación con Antígeno Termorresistente

VNTR: Número Variable de Repeticiones en Tándem, del inglés Variable Number of Tandem Repeats

## 1. INTRODUCCIÓN

En Argentina, en los últimos años se han documentado brotes de leptospirosis humanos y animales. Sin embargo, no se sabe con certeza cuál es la incidencia de la enfermedad a ya que no existen análisis históricos de la misma. Esta información es necesaria para la toma de decisiones en salud pública. Además, tanto el sistema de vigilancia como la distribución de reactivos de diagnóstico se realizan de igual manera para todas las regiones del país, a todos aquellos laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis (RNLL) que lo soliciten, sin jerarquizar según el riesgo de infección que exista en cada región.

Por lo tanto, si se conociera en qué regiones del país existe mayor riesgo de contraer infección por *Leptospira spp.*, se podrían dirigir los recursos con más énfasis hacia éstas, tanto de diagnóstico como de capacitación al personal de salud implicado. Además, podrían detectarse ciertas zonas “silenciosas” con características comunes en cuanto al clima y condiciones socioeconómicas que las áreas en donde existen casos de leptospirosis, sin embargo no presentan sospecha o notificación de la misma.

## 2. MARCO TEÓRICO

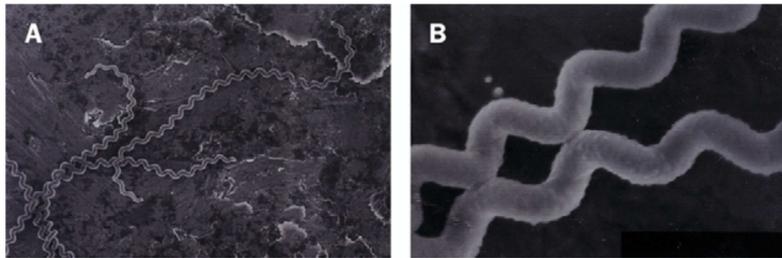
### 2.1. Leptospirosis

#### 2.1.1. Características generales

Durante la década del '90, la leptospirosis ha emergido como una enfermedad infecciosa zoonótica re-emergente que afecta a poblaciones humanas a escala global. Especialmente, se ha reavivado el interés en estudiarla debido al potencial que tiene la enfermedad de ocurrir en una gran diversidad de formas y ambientes, tanto en países tropicales como templados, y en desarrollo y subdesarrollados (1,2). Se estima que la incidencia mundial de la leptospirosis humana endémica (excluyendo los brotes) es de 5 casos por cada 100000 habitantes (3,4) y con significativa mortalidad, cercana al 30% (5). Sin embargo, es altamente probable que este número esté subestimado, ya que muchos casos de leptospirosis son mal diagnosticados o no percibidos, debido a la falta de conciencia sobre la enfermedad y las dificultades de las pruebas de confirmación de laboratorio. Algunos estudios han demostrado que la leptospirosis puede representar hasta el 20% de las enfermedades febriles clasificadas como desconocidas y que en más del 70-80% de los pacientes que finalmente se confirmó leptospirosis inicialmente se sospecharon otras patologías (4,6). Además, es mayormente descuidada en los países más endémicos debido a la falta de información y sensibilización acerca de la magnitud del problema. Este tipo de zoonosis se acentúan en la pobreza, atacando a la salud de las personas y a su entorno. El resultado suele ser una falsa percepción subestimada de la carga, de tal manera que no atraen recursos de salud ni investigaciones necesarias para su control, poniendo a la leptospirosis en la categoría de las enfermedades zoonóticas desatendidas (4).

El agente causal de la enfermedad es una espiroqueta del Orden: Spirochaetales, Familia: Leptospiraceae y Género: *Leptospira* (Figura 1). Son flexibles, cuyo tamaño es de 6 a 20 micrómetros de longitud y 0,1 micrómetro de diámetro, con una o las dos extremidades en forma de gancho (7). Son organismos móviles, aerobios, y tienen un crecimiento óptimo a pH entre 7,2 a 7,6 y temperatura de 28 a 30°C (3,7). Las leptospiras se clasifican mediante dos sistemas, uno basado en sus características fenotípicas y el otro en las genotípicas. La primer clasificación dividió a las leptospiras en serovares, considerados en la actualidad como la unidad básica de *Leptospira spp* (8). Luego, y de acuerdo a observaciones realizadas a través del método de microaglutinación (MAT), éstos se agruparon en serogrupos, según reacciones cruzadas

debido a la expresión de antígenos similares (7). Actualmente se han descrito más de 250 serovares patógenos agrupados en 24 serogrupos (8). La clasificación genotípica, realizada a través de técnicas de hibridación del ácido desoxirribonucleico (ADN), dividió a las leptospiras en 20 especies, de las cuales 7 serían patógenas, 6 de patogenicidad intermedia o desconocida y 7 no patógenas (3,8).



**Figura 1.** (A) Micrografía de *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni en microscopio electrónico de barrido de alta resolución (B) A mayor aumento (2).

La leptospirosis es una enfermedad sistémica que afecta tanto a los humanos como animales, quienes pueden dividirse en huéspedes de mantenimiento y huéspedes accidentales (3). Los primeros son generalmente asintomáticos, mientras que los huéspedes accidentales pueden sufrir una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo fiebre, insuficiencia renal y hepática, manifestaciones pulmonares e insuficiencia reproductiva (9,10).

Los animales son los principales transmisores de la infección, ya que las leptospiras se establecen crónicamente en los túbulos renales proximales de reservorios mamíferos domésticos y salvajes infectados, de los que se excretan por la orina (leptospiuria) contaminando el suelo, aguas superficiales, ríos, arroyos o lagunas (3,7,10,11). La leptospiuria en huéspedes de mantenimiento es de alta intensidad, constante y de larga duración en comparación con los huéspedes accidentales en los que es de baja intensidad, intermitente y de corta duración (10). La mayoría de los casos animales son inaparentes y se asocian con serovares adaptados a sus huéspedes, como Canicola en perros, Bratislava en caballos y cerdos, Hardjo en el ganado y Australis y Pomona en cerdos (9). Otras especies, como ratones (*Mus musculus* y otras especies *Mus*) y ratas (principalmente *Rattus norvegicus* y *R. rattus*) sirven como reservorios de sus serotipos relacionados; ratones para Ballum, Icterohaemorrhagiae y ratas para Copenhageni (2).

La fuente de infección humana es el contacto directo o indirecto con animales infectados. La infección se adquiere directamente por contacto directo con orina, fluidos corporales o tejidos de animales infectados, o indirectamente mediante el contacto con agua, suelos u otros materiales húmedos contaminados con orina. La transmisión directa de persona a persona es excepcional (2,12–14). El contacto indirecto es el modo de transmisión predominante en humanos, realizándose a través del agua o suelo húmedo contaminado con orina de animales infectados (2,12,13,15). La vía de entrada del microorganismo al hombre es a través de heridas en la piel o mucosas de la boca, nariz, ojos u oídos, pudiendo incluso penetrar a través de piel íntegra macerada (3). Sin embargo, para que exista transmisión de la infección es necesario que, además de los animales infectados, existan las condiciones ambientales favorables para la supervivencia de las leptospiras en el ambiente, entre los que se destacan: alto grado de humedad, pH neutro o ligeramente alcalino y temperaturas de entre 20 y 30°C (3,11,16).

### **2.1.2. Incidencia mundial de la enfermedad**

El primer intento de reunir datos mundiales sobre la incidencia de leptospirosis fue publicado hace más de 15 años (Organización Mundial de la Salud, OMS, 1999). Sobre la base de los datos globales recogidos por las encuestas de la Sociedad Internacional de Leptospirosis (ILS, del inglés International Leptospirosis Society), la incidencia se estimó en 350000 a 500000 casos de leptospirosis graves anualmente (17). Sin embargo, se supone que esta carga mundial está subestimada en gran medida por una serie de razones, principalmente por el hecho de que la gran mayoría de países carecen de un sistema de notificación o la notificación no es obligatoria (17). Para hacer frente a estas deficiencias, la OMS creó el grupo de Referencia de Carga de Leptospirosis (LERG, del inglés Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group) (18). Este grupo, en un informe del año 2010 incluyó una revisión sistemática de la literatura y estimó la incidencia mundial anual de la leptospirosis humana endémica y epidémica a los 5 y 14 casos por 100000 habitantes, respectivamente (4).

### **2.1.3. Factores de riesgo asociados a la infección**

El riesgo de infección por leptospiras está relacionado a una serie de factores, dependientes tanto del agente etiológico como del huésped y el medio en el que se encuentra el hospedador (19).

Entre los factores dependientes del agente etiológico, el de mayor importancia es el relativo a la supervivencia de las leptospiras fuera del hospedador. Las leptospiras son microorganismos bastante sensibles a las condiciones ambientales, pudiendo sobrevivir en ambientes con temperatura templada ( $25^{\circ}\text{C}$ ), húmedo, pH neutro o ligeramente alcalino y presencia de materia orgánica que le sirva de fuente de carbono. Por lo tanto, la geografía y el clima ejercen una influencia importante sobre el riesgo de contraer la enfermedad, viéndose afectadas las regiones en las que el ambiente es propicio para la supervivencia y desarrollo de leptospiras como regiones con climas húmedos y cálidos (3).

Se han reconocido grandes brotes después de eventos de exceso de precipitaciones, lo que llevó al etiquetado de la leptospirosis como una enfermedad infecciosa re-emergente. Más recientemente, la interacción de la urbanización y el cambio climático se ha identificado como un riesgo significativo para el aumento de la incidencia de leptospirosis, debido al aumento de inundaciones por lluvias en espacios urbanos (20). Las grandes ciudades son particularmente propensas debido a la combinación de grandes áreas pavimentadas, más impermeables que las tierras con vegetación. Además, muchas ciudades están situadas cerca de la costa o de los grandes ríos, lo que agrava el riesgo de inundaciones (20).

Con respecto a los factores dependientes del huésped, están asociados a exposiciones ocupacionales, recreacionales o vocacionales. Las exposiciones recreacionales incluyen a los deportes acuáticos (canotaje, kayak, rafting, triatlones, etc.), las cuales se han incrementado en los últimos 20 años junto con el aumento de popularidad de este tipo de deportes (20,21). Las exposiciones ocupacionales, en tanto, surgen de contacto directo o indirecto con la bacteria causados por la ocupación. Algunos ejemplos de grupos de riesgo por contacto directo con animales infectados son: granjeros, agricultores, veterinarios y matarifes; y por contacto indirecto: mineros, soldados, pescadores, trabajadores de alcantarillado y cloacas, cosechadores de arroz, caña de azúcar o banana. En cuanto a las actividades vocacionales, se han descripto algunos casos esporádicos de leptospirosis luego de caminar descalzo en ambientes húmedos y hacer jardinería sin el uso de guantes (3).

En general, la incidencia de leptospirosis es mayor en hombres que en mujeres, sin embargo el sexo en sí no representa un factor de riesgo sino está relacionado al bias

de exposición, debido a que las actividades ocupacionales antes descriptas son mayormente realizadas por hombres (21).

Por último, las condiciones del medio en las que se encuentra el hospedador influyen en la transmisión de leptospirosis. La falta de saneamiento y malas condiciones de vivienda muchas veces se combinan para agravar el riesgo, tanto en comunidades rurales como urbanas (2,19). Esto se ve aún más afectado si además existe proximidad de las viviendas a basurales o no cuentan con recolección de residuos, ya que estos ambientes favorecen la proliferación de ratas (21). Actualmente, uno de cada tres habitantes de las ciudades o mil millones de la población mundial, viven en barrios marginales, y la mitad de la población urbana de los países en desarrollo carecen de agua corriente, recolección de residuos, vías pavimentadas, alcantarillas y drenajes de aguas pluviales. Con el aumento del riesgo de inundaciones y continuo crecimiento demográfico y la urbanización en los países en desarrollo, estas áreas son propensas a experimentar un aumento en la escala y la gravedad de la epidemia de leptospirosis (20).

Por lo tanto, los factores de riesgo de leptospirosis dependen de variables culturales, ambientales y ecológicas, los que pueden variar a su vez con el tiempo y así emerger nuevos grupos de riesgo (3,20). Por ejemplo, en Brasil, la leptospirosis pasó de ser considerada una enfermedad rural esporádica a ser principalmente urbana (22), mientras que en Argentina, si bien tener ocupación rural es un factor de riesgo importante (23–25), la exposición a inundaciones ha emergido en los últimos años como el mayor factor de riesgo para contraer leptospirosis, especialmente generadas por el exceso de precipitaciones (20). Existen grandes áreas en Argentina en riesgo de padecer inundaciones (Figura 2), entre las que se encuentran numerosas grandes ciudades, y frecuentemente ocurren grandes lluvias que causan anegamientos e inundaciones en las mismas. A modo de ejemplo, en la Tabla 1 se listan algunas de las inundaciones provocadas por lluvias más importantes de los últimos años. Se observa que la más afectada es Buenos Aires, seguida por Santa Fe y Entre Ríos.

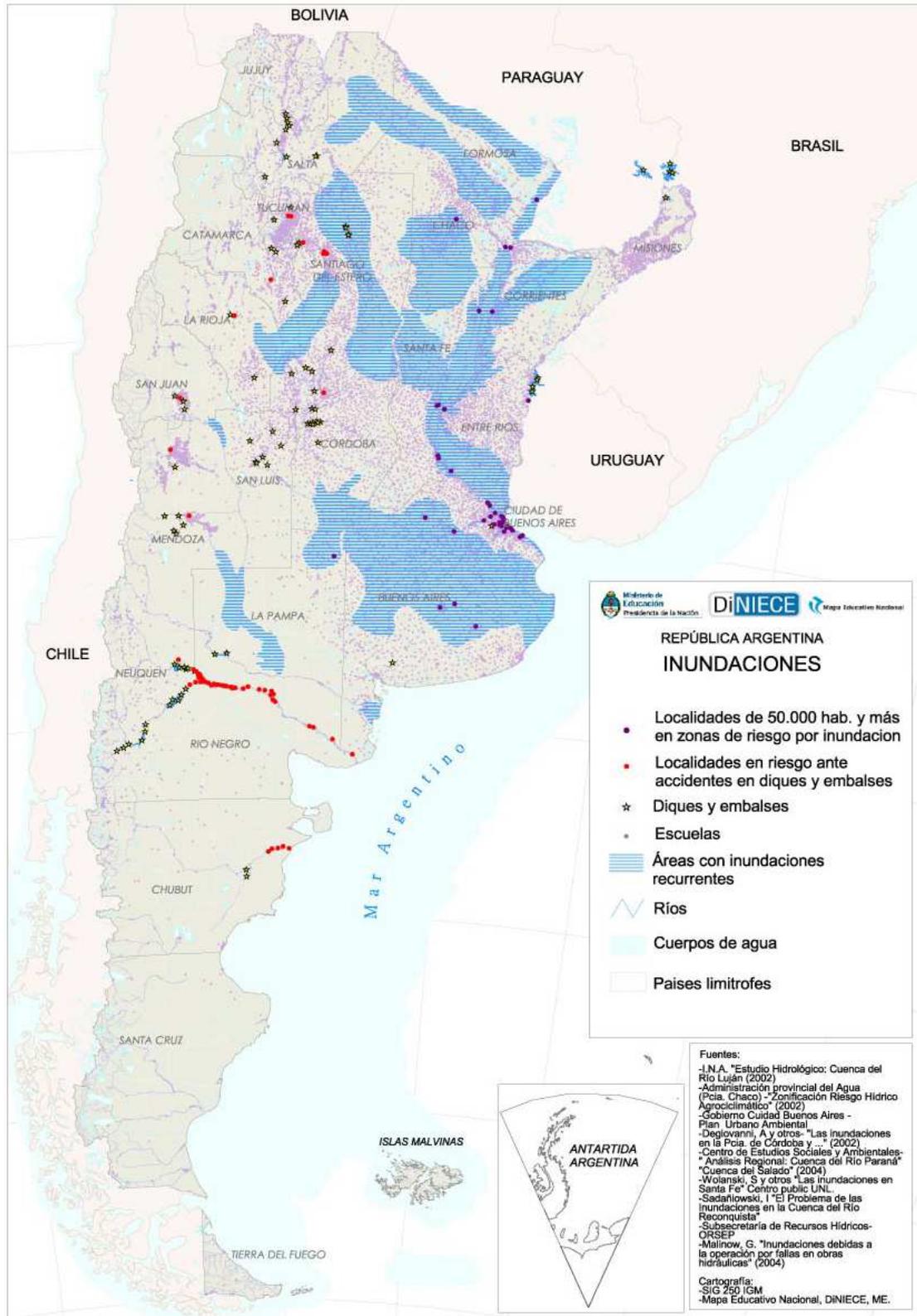


Figura 2. Zonas con riesgo de inundación en Argentina

**Tabla 1.** Inundaciones por lluvias ocurridas en Argentina en los últimos años, según año, mes y ciudad afectada.

Año	Mes	Zonas afectadas
2009	Noviembre	Chaco, Corrientes y Entre Ríos
	Diciembre	Buenos Aires
2010	Enero	Entre Ríos
	Febrero	Santa Fe y Buenos Aires
2011	Abril	Santiago del Estero
2012	Febrero	Catamarca
	Agosto	Azul (Buenos Aires)
	Octubre	Buenos Aires
	Noviembre	Buenos Aires
2013	Diciembre	Córdoba
	Enero	Jujuy
2014	Abril	Santa Fe, y La Plata (Buenos Aires)
	Junio	Misiones
	Febrero	San Juan
2014	Abril	Neuquén, Santa Fe, Córdoba, Santiago del Estero, Entre Ríos, Catamarca
	Junio	Formosa, Chaco, Misiones
	Septiembre	Buenos Aires

#### 2.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de leptospirosis no es sencillo, ya que no existe una técnica sensible, específica, de bajo costo, rápida y ampliamente disponible. Existen métodos directos e indirectos de detección de la enfermedad en humanos, en los primeros se detecta al organismo o material genético del mismo (cultivo bacteriano o reacción en cadena de la polimerasa, PCR, del inglés Polymerase Chain Reaction), y en los indirectos o serológicos se detectan anticuerpos anti-leptospiras presentes en el suero humano (3).

El método “gold standard” o patrón oro es el aislamiento bacteriano a partir de muestras de sangre, sin embargo es un método engorroso, puede demorar hasta 4 meses, y tiene muy baja sensibilidad, inferior al 30% (26,27). Por lo tanto, la técnica de referencia internacional para confirmación del diagnóstico es la MAT, la cual es método serogrupo específico, permitiendo inferir el presumiblemente infectante en el 40% de los casos (7,26). Los métodos utilizados como tamizaje o “screening” son la aglutinación con antígeno termorresistente (TR), y los ensayos por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) anti inmunoglobulina M (IgM), y G (IgG), entre otros. Esto es debido a su sensibilidad, las

cuales son cercanas al 83% para el TR, 90% para el ELISA IgG y 97% para el ELISA IgM, tomando a la MAT como método de comparación (28–30).

En Argentina, el diagnóstico de leptospirosis se realiza mediante la RNLL. La misma fue creada en el año 2006 por el Laboratorio Nacional de Referencia de Leptospiriosis (LNRL) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Dr. E. Coni”, el cual desde el año 1997 produce y distribuye a las provincias que lo soliciten reactivo TR, y ELISA IgG desde el año 2012 e IgM desde el 2014 (29,31). Actualmente, todas las provincias están incorporadas a la RNLL y la mayoría de ellas tiene al menos un laboratorio en condiciones de hacer un diagnóstico rápido de tamizaje, ya sea TR, ELISA o ambos, a las muestras que recibe de sus alrededores (Figura 3, puntos amarillos). Además, junto con el INER existen 5 laboratorios en condiciones de realizar MAT (Figura 3, puntos rojos): el Laboratorio Central de la Provincia de Santa Fe, el Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR), el Instituto Biológico “Dr. Tomás Perón” de la ciudad de La Plata, el Laboratorio de leptospirosis de la División Zoonosis Rurales del Ministerio de Salud de Buenos Aires, situado en la ciudad de Azul, y el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), situado en la ciudad de Buenos Aires.



**Figura 3.** Laboratorios de diagnóstico de leptospirosis. Puntos amarillos: laboratorios que realizan pruebas de tamizaje o screening, puntos rojos: laboratorios que realizan confirmación de leptospirosis.

Por lo tanto, existe un flujo de muestras para el diagnóstico de leptospirosis que va, en primera instancia, desde el organismo público o privado al cual el paciente haya concurrido hacia el laboratorio de referencia de su región. Luego, si en éste se obtiene resultado positivo en alguna de las técnicas de tamizaje, deriva la muestra para el diagnóstico por MAT a alguno de los 6 laboratorios detallados anteriormente, según corresponda por ubicación geográfica o facilidad de transporte. Además, en los casos graves o fatales con alta sospecha de leptospirosis cuyas muestras de sangre tengan 5 días de evolución o menos, los laboratorios pueden enviar la muestra al INER para el diagnóstico por PCR en tiempo real y cultivo microbiano y su posterior genotipificación con técnicas de secuenciamiento del ácido ribonucleico ribosomal 16S (16S rRNA, del inglés Ribosomal Ribonucleic Acid), tipificación multilocus de secuencias (MLST, del inglés Multilocus sequence typing) y Número Variable de Repeticiones en Tándem (VNTR, del inglés Variable Number of Tandem Repeats).

### **2.1.5. Vigilancia y notificación de casos de leptospirosis en Argentina**

En Argentina, en el año 1960 se sancionó la ley N° 15465 de “Régimen legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENOs)”, la cual fue reglamentada cuatro años después. Según esta ley, están obligados a notificar: a) El médico que asista o haya asistido al enfermo o portador o hubiere practicado el reconocimiento del mismo o de su cadáver; b) El médico veterinario, cuando se trate, en los mismos supuestos, de animales; c) El laboratorista y el anatómo-patólogo que haya realizado exámenes que comprueben o permitan sospechar la enfermedad. A partir de esta legislación y las periódicas actualizaciones, se han establecido ENOs con distintas estrategias de vigilancia, modalidad y periodicidad de la notificación (32).

La leptospirosis es una ENO de la categoría Transmisible, del grupo de las Zoonóticas. Las estrategias que se utilizan para su vigilancia son la clínica y laboratorial, a través de los módulos virtuales creados por el Ministerio de Salud de la Nación denominados C2 y Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS). La modalidad de notificación por el Módulo SIVILA debe ser Individual y su periodicidad inmediata ante la recepción de una muestra proveniente de un caso sospechoso (32). La mayoría de los laboratorios de la RNLL participan en la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis a través del SIVILA. Es una vigilancia complementaria a la clínica, ya que le provee especificidad aportando los diagnósticos de agentes etiológicos, reservorios y/o vectores. El módulo permite la notificación de la información proveniente de todos los niveles de complejidad de los laboratorios, independientemente del grado de resolución técnica que posean (33).

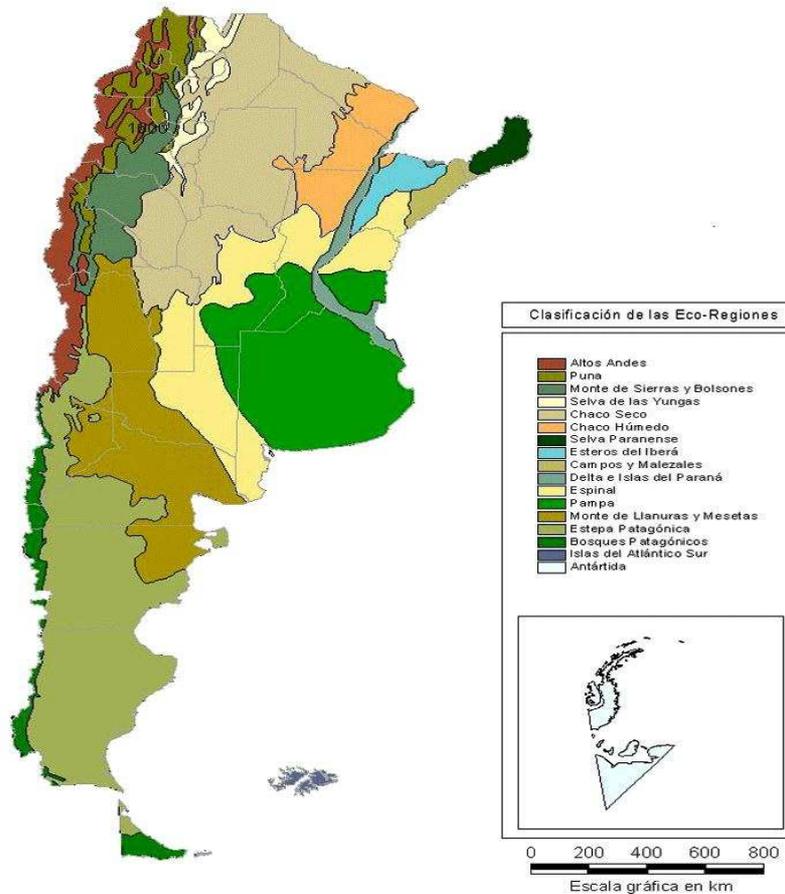
## **2.2. Descripción de Argentina**

### **2.2.1. Características geográficas y división política**

La República Argentina está ubicada en el hemisferio sur y occidental. Al norte limita con las Repúblicas de Bolivia y del Paraguay, al sur limita con la República de Chile y el Océano Atlántico, al este, con la República Federativa del Brasil, República Oriental del Uruguay y el Océano Atlántico, y al oeste con la República de Chile. Está constituida por 23 provincias y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), las cuales a su vez están divididas en 528 divisiones de segundo orden (378 departamentos, 135 partidos y 15 comunas) (34). Argentina es un país de baja densidad demográfica,

con 40091359 habitantes (35) ubicados principalmente en los centros urbanos. El 95% de su población es de raza blanca, con un 85% de descendientes de europeos (fundamentalmente de italianos y españoles). Alrededor de la mitad de la población reside en la Capital Federal y Gran Buenos Aires. La población urbana es mayoritaria, cercana al 88%, mientras que la rural ocupa el 12% (36).

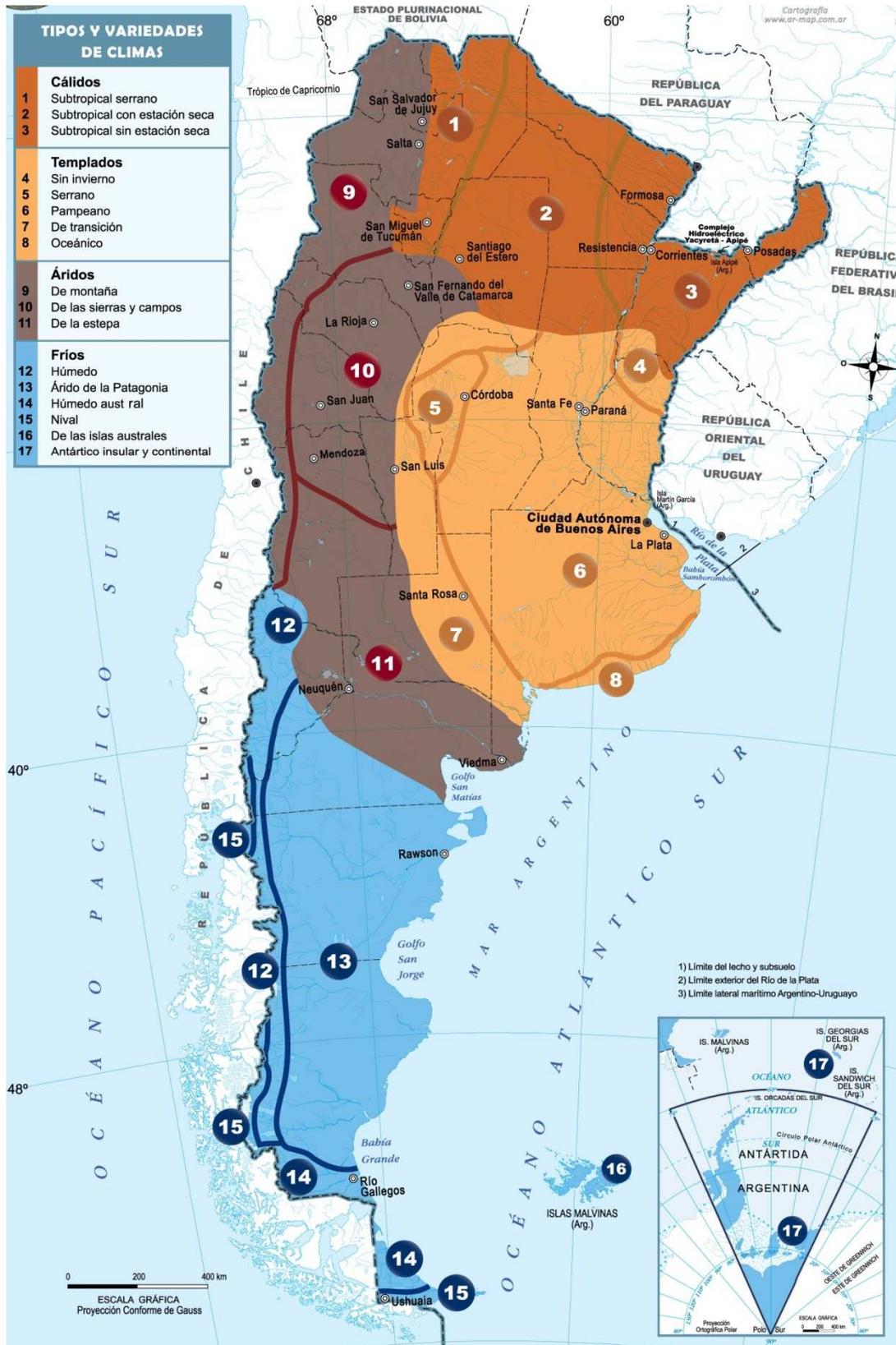
La gran extensión territorial de la Argentina posee una diversidad de paisajes, en los que alternan campos de hielos con zonas áridas, relieves montañosos con mesetas o llanuras, cursos fluviales o áreas lacustres con la amplitud oceánica, y vegetación esteparia con bosques y selvas (37). Para el estudio de características epidemiológicas, es común utilizar jurisdicciones políticas nacionales. Sin embargo, cada una de las provincias de Argentina y CABA, representa un país con población, geografía, economía y cultura muy diferente al resto de sus estados hermanos, por ello se opta por divisiones en regiones, agrupaciones de zonas o localidades que comparten ciertas características comunes, ya sea geográficas, ambientales o económicas. En el presente trabajo, se utilizaron las zonas denominadas ecorregiones (38), las cuales se describen como todo territorio geográficamente definido, en el que dominan determinadas condiciones geomorfológicas y climáticas relativamente uniformes o recurrentes, caracterizado por una fisonomía vegetal de comunidades naturales y semi-naturales, que comparten un grupo considerable de especies dominantes, una dinámica y condiciones ecológicas generales, y cuyas interacciones son indispensables para su persistencia a largo plazo (39). En la Figura 4 se muestran las 17 ecorregiones identificadas en Argentina.



**Figura 4.** Ecorregiones de la Argentina. Fuente: Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable.

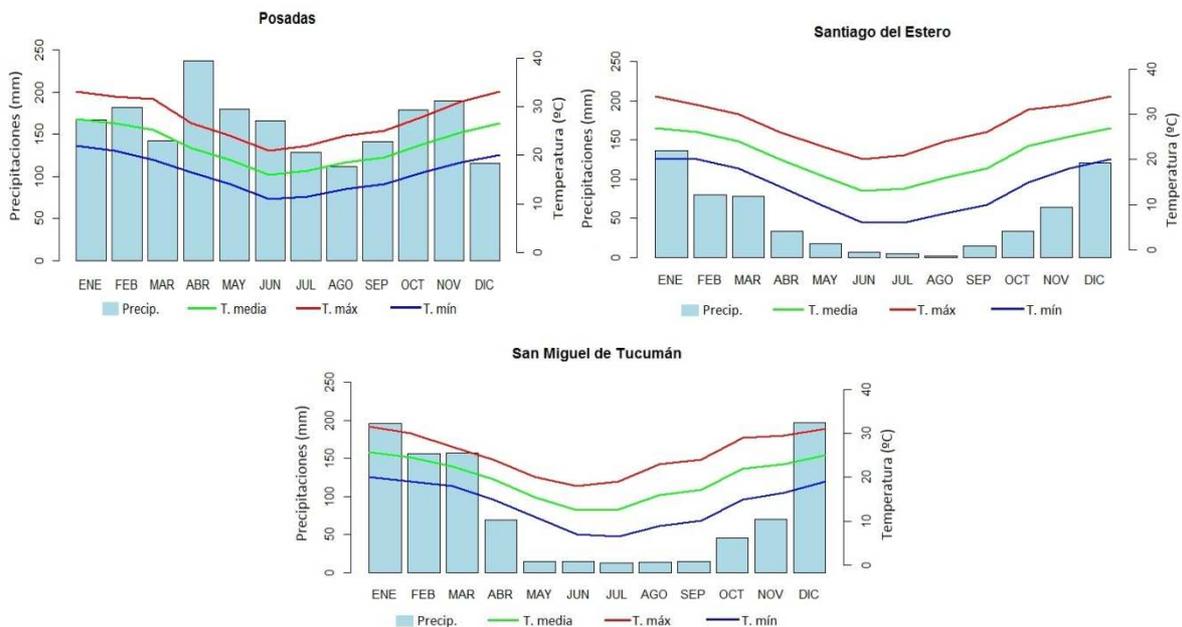
### 2.2.2. Clima

Los principales tipos de clima de la Argentina son cuatro: cálido, templado, árido y frío. La distribución de los mismos dentro del país es similar a la de las ecorregiones, aunque algunas de ellas abarcan más de un tipo de clima, debido a su gran extensión o a que posee diferentes tipos de relieve. Esto hace que existan variedades en cada uno de los tipos de climas y por ende en las ecorregiones. En la Figura 5 se muestra un mapa de los diferentes climas de Argentina.



**Figura 5.** Climas de Argentina. Fuente: Instituto Geográfico Nacional. República Argentina

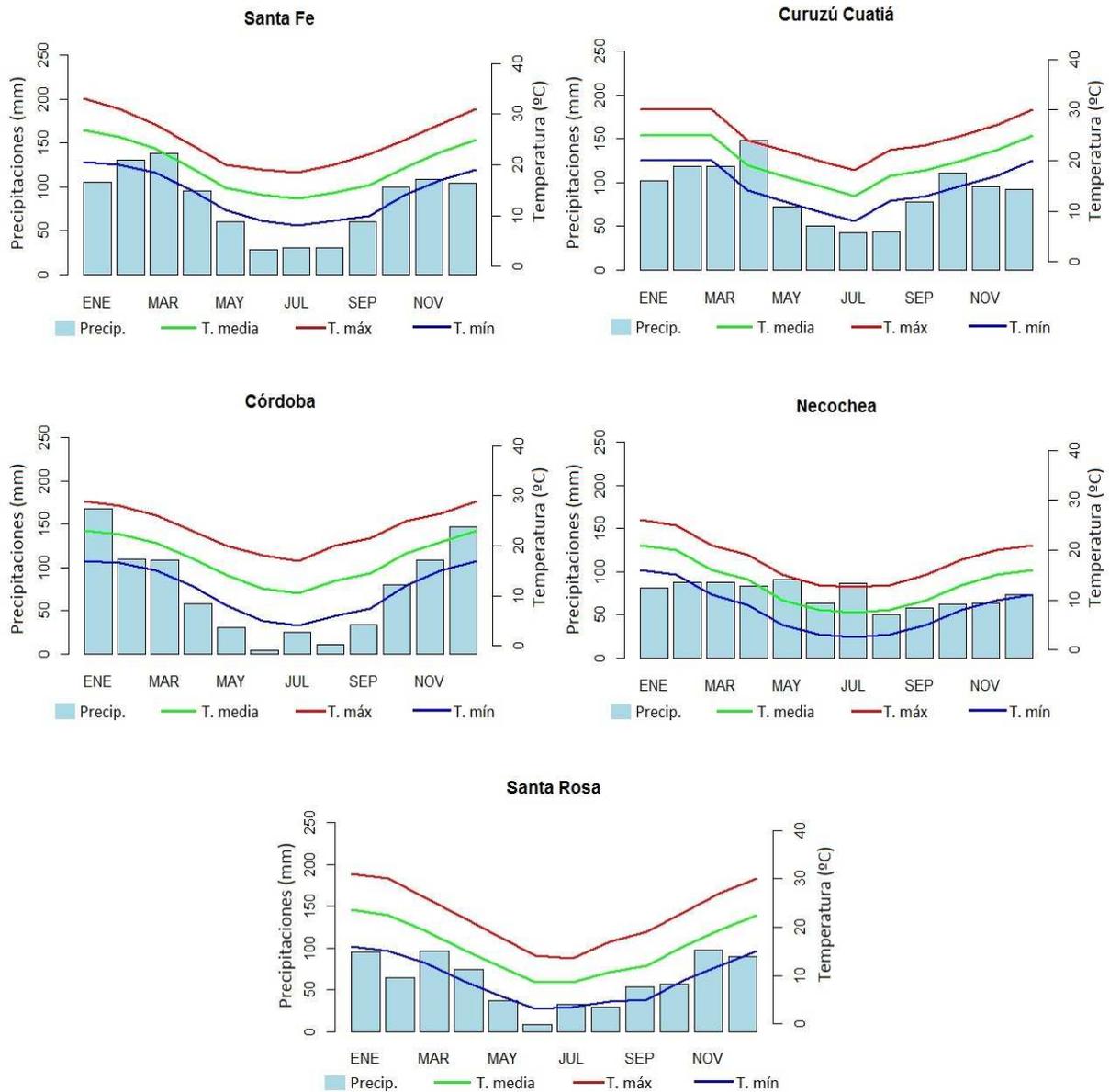
El tipo de clima cálido se da en el ángulo Noreste de la Argentina e incluye tres variedades (Figura 6). El subtropical sin estación seca (provincias de Misiones y Corrientes, norte de Entre Ríos y este de Chaco y Formosa), tiene temperaturas medias anuales superiores a los 20°C y la amplitud térmica es escasa ya que esta zona recibe la influencia oceánica del Atlántico. Los montos de precipitaciones oscilan entre los 1000 mm y 1700 mm, repartidas durante todo el año. El subtropical con estación seca (parte de Salta, oeste de Formosa y del Chaco, este de Tucumán, casi todo Santiago del Estero y el noroeste de Santa Fe) es de características similares al anterior, las temperaturas medias anuales son superiores a los 20°C pero con marcadas amplitudes térmicas diarias y anuales, progresivamente hacia el oeste. En cuanto a las precipitaciones, los montos varían entre 600 mm y 1000 mm anuales, concentrándose hacia el oeste en los meses de verano. Y por último, en el noroeste, el conjunto montañoso que comprende las sierras subandinas, los valles y quebradas, es considerado de clima subtropical serrano. En este, la temperatura media anual varía según la altura entre 12°C y 18°C, y las precipitaciones son superiores a 1500 mm anuales, registrándose las mayores cantidades en las regiones orientales y en el verano (40,41).



**Figura 6.** Climogramas de las ciudades de Posadas, Santiago del Estero y San Miguel de Tucumán, ejemplos de climas subtropical sin estación seca, subtropical con estación seca y subtropical serrano, respectivamente (42–44).

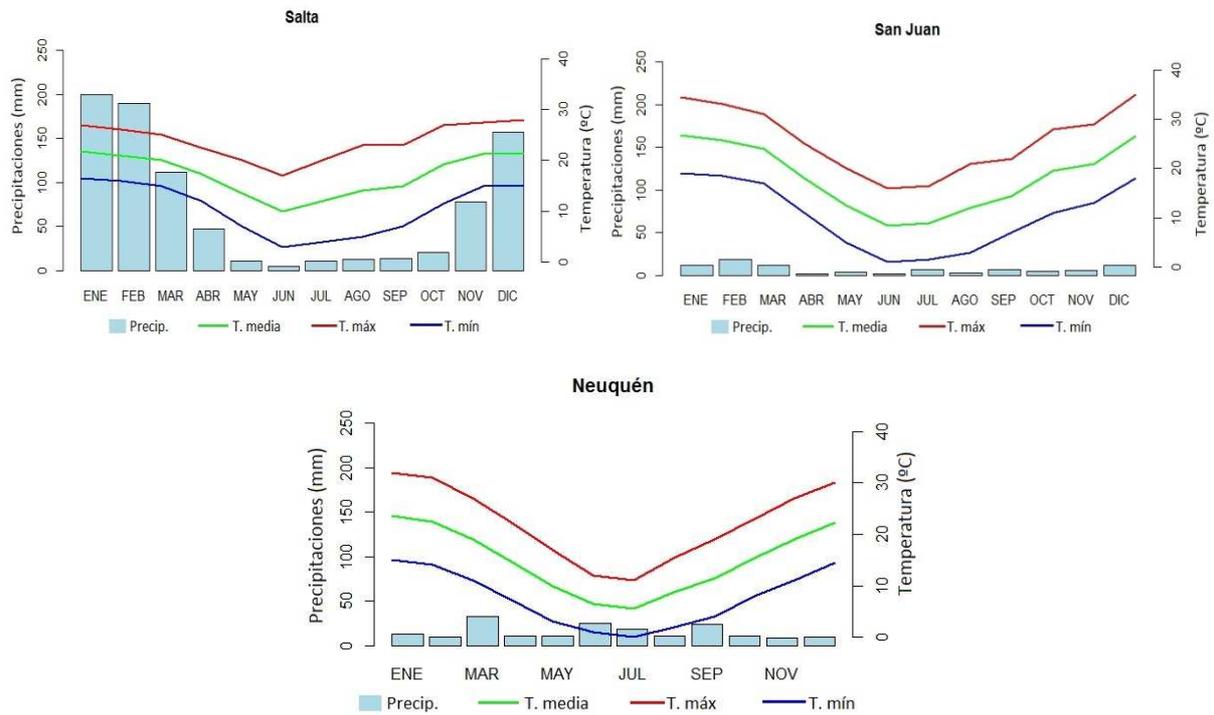
La característica de los climas templados son temperaturas medias anuales inferiores a los 20°C y su amplitud térmica moderada, aumentando hacia el oeste (Figura 7). En cuanto a las precipitaciones, van desde 500 mm anuales en su extremo sudoeste, donde la estación seca es muy marcada, hasta los 1000 mm aproximadamente en su extremo noroeste. El pastizal y la pradera, son los tipos de biomas presentes en este tipo climático característico de la pampa argentina. Este tipo de clima abarca el clima templado pampeano, representado especialmente por la franja ribereña del Paraná–Plata. En la franja limítrofe con el clima subtropical está la variedad templado sin invierno, caracterizado por la falta de período frío definido. El templado oceánico se halla en el litoral bonaerense, en la zona de Mar del Plata y Necochea, donde la influencia del mar origina temperaturas moderadas. El templado serrano se ubica en las sierras cordobesas y en sus valles. Por último, está la franja de templado de transición hacia el poniente, donde la zona de clima templado deriva a la región de clima árido (39,41).

Los climas áridos son tres. El árido de montaña, que reina en la Puna y en los Andes, desde Catamarca hasta Mendoza. Allí, las temperaturas medias anuales no superan los 12°C, con amplitudes térmicas diarias y anuales muy marcadas. Incluso en regiones de más de 3000 metros de altura la temperatura puede ser menor a 0° C. Las precipitaciones en este sector son nivales y puntuales. Las nevadas en la alta cordillera equivalen a unos 800 mm de lluvia, pero se consideran insuficientes porque se mantienen en estado sólido. Al este de los Andes áridos se extiende el clima árido de la estepa, que coincide aproximadamente con la región de las sierras pampeanas (centro-sur de Neuquén y Río Negro, casi todo Chubut, Santa Cruz y parte de Tierra del Fuego). Este tipo climático presenta temperaturas inferiores a los 12°C y grandes amplitudes térmicas diarias. Las precipitaciones son muy escasas, ya que no superan los 300 mm anuales. En invierno (meses de junio a septiembre) es cuando se registran los mayores montos pluviales. La estepa es el bioma que domina en esta región sur del país. El tercer tipo de clima árido es el denominado árido las sierras y campos, localizado en las provincias de Catamarca, La Rioja, parte de San Juan y Mendoza, San Luis y suroeste de Tucumán. Las temperaturas media anuales oscilan entre los 14 y los 18°C., con amplitudes térmicas diarias muy marcadas. Las precipitaciones no superan los 600 mm anuales. Estas son de tipo torrencial y se concentran en verano (39,41).



**Figura 7.** Climogramas de las ciudades de Santa Fe, Curuzú Cuatiá, Córdoba, Necochea y Santa Rosa, como ejemplos de climas templados: pampeano, sin invierno, serrano, oceánico y de transición, respectivamente (45–49).

El clima frío, localizado en el extremo occidental de Neuquén, Río Negro, Chubut, Santa Cruz y sur de Tierra del Fuego, corresponde con los Andes Patagónicos-fueguinos y con la influencia de la masa de aire proveniente del Anticiclón del Pacífico Sur (Figura 8). Las temperaturas medias anuales se ubican alrededor de los 6 y los 8° C. En cuanto a las precipitaciones son siempre superiores a 800 mm anuales con máximas en invierno generalmente en forma de nieve, y dependen básicamente de la disposición del relieve y la latitud. Por ejemplo, los montos máximos se registran en el norte de Neuquén, donde alcanzan los 1500 mm anuales (39,41).



**Figura 8.** Climogramas de las ciudades de Salta, San Juan y Neuquén, como ejemplos de climas áridos: de montaña, de las sierras y campos, y de la estepa, respectivamente (50–52).

En la Tabla 2 se resumen las principales características geográficas, socioeconómicas, climáticas, y actividades humanas principales de cada ecorregión.

**Tabla 2.** Características geográficas, socioeconómicas, climáticas y principales actividades humanas en cada ecorregión Argentina.

Ecorregión	Sup. (km <sup>2</sup> )	Pobl. total (2001)	Pobl. c/NBI* (%)	Clima	T media anual (°C)	Pptaciones medias anuales (mm)	Principales actividades humanas
ALTOS ANDES	122301	305595	19,4	Árido de montaña	Inferior a 0	800mm, en forma de nieve	-
PUNA	94740	271088	27,3	Árido de montaña	8	100 a 200	Cría de camélidos autóctonos. Cultivo de maíz, papa y girasol
MONTE DE SIERRAS Y BOLSONES	116664	407695	20,9	Árido de las sierras y campos	12	80 a 300	Vid, trigo, maíz, nogal, olivo, frutales, hortalizas, plantas aromáticas y algodón Ganadería bovina y caprina
SELVA DE LAS YUNGAS	45728	1641137	23,7	Subtropical serrano	22	900 a 1000	Caña de azúcar, banana, citrus, hortalizas. Ganadería ovina y bovina.
CHACO SECO	494910	3492441	28,6	Subtropical con estación seca (N)	De 18 a 23	600 a 1000 hacia el oeste	Producción de carbón, leña, algodón. Cría de equinos y cabras
				Árido de la estepa	De 14 a 18	600 mm	Zona industrial, vid, cítricos.
CHACO HÚMEDO	120118	1270706	28,6	Subtropical sin estación seca	22	1000 a 1700	Cultivo de algodón. Ganadería bovina.
SELVA PARANAENSE	27750	629155	29,6	Subtropical sin estación seca	De 19 a 29	1500 a 2000	Soja, caña de azúcar, maíz, trigo, algodón, tabaco, café, yerba mate y té
ESTEROS DEL IBERÁ	39970	293512	36,2	Subtropical sin estación seca	21	1700	Cultivo de arroz Ganadería bovina
CAMPOS Y MALEZALES	27326	455564	23,7	Subtropical sin estación seca	22	1500	Cultivo de arroz, soja, maíz Ganadería bovina
DELTA E ISLAS DEL PARANÁ	45953	1606023	17,4	Subtropical sin estación seca (N).	18	1700	Cultivo de arroz Ganadería bovina
				Templado pampeano (S)	16	1000	Ganadería bovina, caza y pesca
ESPINAL	299743	4030550	13,7	Templado pampeano	20	500	Cultivo de soja, maíz Ganadería bovina
PAMPA	400880	18696753	14,1	Templado pampeano	17	1100 (NE) 600 (SO)	Cultivo de arroz, soja, maíz Ganadería bovina
MONTE DE LLANURAS Y MESETAS	353744	2678338	15,3	Templado de transición	16	500	Ganadería ovina, caprina y bovina Cría de equinos
				Árido de la estepa	10 a 14	300	Vid, olivo, hortalizas, frutales, forestales, forrajeras y cereales
ESTEPA PATAGÓNICA	543813	571320	15,2	Árido de la Patagonia	12 (N) 7 (S)	Inferiores a 250	Ganadería ovina. Explotación petrolera
BOSQUES PATAGÓNICOS	64909	299937	17,9	Frío húmedo	15	900 a 1000	Madera
ISLAS DEL ATLÁNTICO SUR	10792	s/d	s/d	Frío de las islas australes	-1,6 a 5,1	700 a 1300	-
ANTÁRTIDA	965314	469	s/d	Polar	0	s/d	-

\*NBI: Necesidades básicas insatisfechas.

Fuente: elaboración propia

### 2.2.3. Análisis espacial

El análisis espacial aplicado en el área de la salud existe desde los inicios de la epidemiología moderna, cuando John Snow estudió la cercanía a las bombas de agua en la ciudad de Londres en el año 1854 para explicar la causa del cólera (53). Es la descripción y el análisis de datos de salud geográficamente indexados, con respecto a los factores de riesgo demográficos, ambientales, conductuales, socioeconómicos, genéticos o infecciosos en el área de la salud (54). El análisis espacial, por tanto, se puede definir como la capacidad de producir nuevas informaciones a partir de datos espaciales existentes a través del desarrollo de técnicas para la incorporación de información ambiental y el análisis estadístico espacial de los eventos de salud (55).

Un Sistema de Información Geográfica o SIG puede ser definido como un conjunto de equipos y programas (software) que combinan mapas, gráficos y bases de datos en un espacio geográfico (56). Estos programas trabajan con capas de datos referenciadas bajo un sistema de coordenadas específico (georreferenciados), siendo la primer capa un mapa base sobre el cual se georreferencien capas adicionales con la información a analizar (puntos de ocurrencia de un evento, rutas, cuerpos de agua, uso de suelo, curvas de nivel, etcétera). Colectan, almacenan, analizan y muestran información georreferenciada, localizadas en la superficie terrestre representadas en una proyección geográfica. Además, tienen la capacidad de realizar operaciones cartográficas con diferentes mapas. Los datos pueden ser representados como matriz de píxeles o raster (imagen satélite o fotografía), vectorial (puntos, líneas o polígonos) y ser cruzados por medio de funciones analíticas, lo que se denomina geoprocésamiento (57). Con la mejora de los sistemas de información a través de los años, en particular de los SIG, se logró producir diferentes formas de agregación de datos o construcción de indicadores en diferentes unidades espaciales, según sea el interés de la investigación. El mismo punto (evento de salud) puede estar contenida en diferentes tipos de unidades espaciales, ya sea un barrio, una localidad o departamento, definidos por polígonos en mapas (58). Barcellos y Santos en 1997 definieron algunos criterios a tener en cuenta para la elección de unidades espaciales, entre los que se destacan la presencia y calidad del registro de estas unidades en las bases de datos, el reconocimiento de la unidad espacial de la población, la existencia de grupos de población organizada y los órganos administrativos en la unidad (59). La unidad espacial escogida debería ser lo suficientemente homogénea internamente y heterogénea con respecto a las otras

unidades espaciales en relación al factor que se desea relacionar con el evento estudiado, de manera de poder realizar las comparaciones entre las diferentes áreas de estudio (59).

El espacio geográfico es producto y productor de desigualdades, reflejando una determinada organización social, económica y política. Esta situación, en el caso de la salud se refleja en los perfiles epidemiológicos, de acceso a los servicios de salud y de condiciones ambientales comunes a grupos sociales específicos. La geografía como ciencia puede ayudar a entender e intervenir sobre los problemas de salud al abordar las relaciones complejas entre el ambiente, la sociedad y el territorio. Las variables ecológicas afectan a los eventos de salud, independientemente de las características individuales, o modifican la manera como estas características individuales afectan la salud (55). La identificación de áreas que presenten más riesgo que otras permitiría generar políticas de salud en las cuales éstas sean prioritarias en cuanto a recursos y prevención, contribuyendo a reducir las desigualdades en salud.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

El objetivo principal fue identificar patrones espacio-temporales de la transmisión de leptospirosis en Argentina, en base a datos de los casos de leptospirosis probables y confirmados desde el año 2009 a la actualidad, y su relación con las condiciones geográficas, ambientales y operacionales del sistema de laboratorios y vigilancia epidemiológica.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Construir áreas homogéneas de transmisión potencial de leptospirosis por medio de una intersección entre ecorregiones y provincias y agrupar los departamentos según las nuevas zonas construidas.
- Analizar las series de tiempo de leptospirosis en cada una de estas unidades según casos confirmados, probables, sospechosos y descartados, para conocer la dinámica de los padrones espacio-temporales.
- Identificar unidades espaciales con mejor y peor desempeño en la producción de datos en el sistema nacional de vigilancia. Verificar la eficiencia del sistema de laboratorios y vigilancia para detectar zonas o áreas de riesgo.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Definición de caso (60)

En la Figura 9 se muestra el Algoritmo de Diagnóstico y Notificación al SIVILA, el cual es utilizado por todos los laboratorios de la RNLL para la clasificación de los casos de leptospirosis.

**CASO SOSPECHOSO:** Enfermo febril agudo, con cefalea, mialgia, en ausencia de síntomas en vías aéreas superiores, con epidemiología compatible. Puede presentar además ictericia, meningitis, nefropatía, neumonía, hemorragias. Con resultado de laboratorio negativos para las técnicas de tamizaje en muestras de hasta 10 días de evolución.

**CASO PROBABLE:** Caso sospechoso sumado a:

a) Un resultado reactivo para estudios realizados por las pruebas de tamizaje TR y/o ELISA; o

b) Un resultado reactivo para la prueba de referencia MAT, con título menor a 1:200 en una única muestra.

**CASO CONFIRMADO:** Caso sospechoso o probable sumado a:

a) En una única muestra:

- MAT positiva a un título mayor o igual a 1:200
- Aislamiento bacteriano
- Detección de genoma bacteriano por PCR

b) En dos o más muestras, de al menos 7 días de diferencia: Seroconversión a la MAT, definida como

- 1er muestra negativa y 2da positiva o,
- 1ra y 2da muestras positivas con diferencia de al menos 2 títulos entre ellas (directa o inversa).

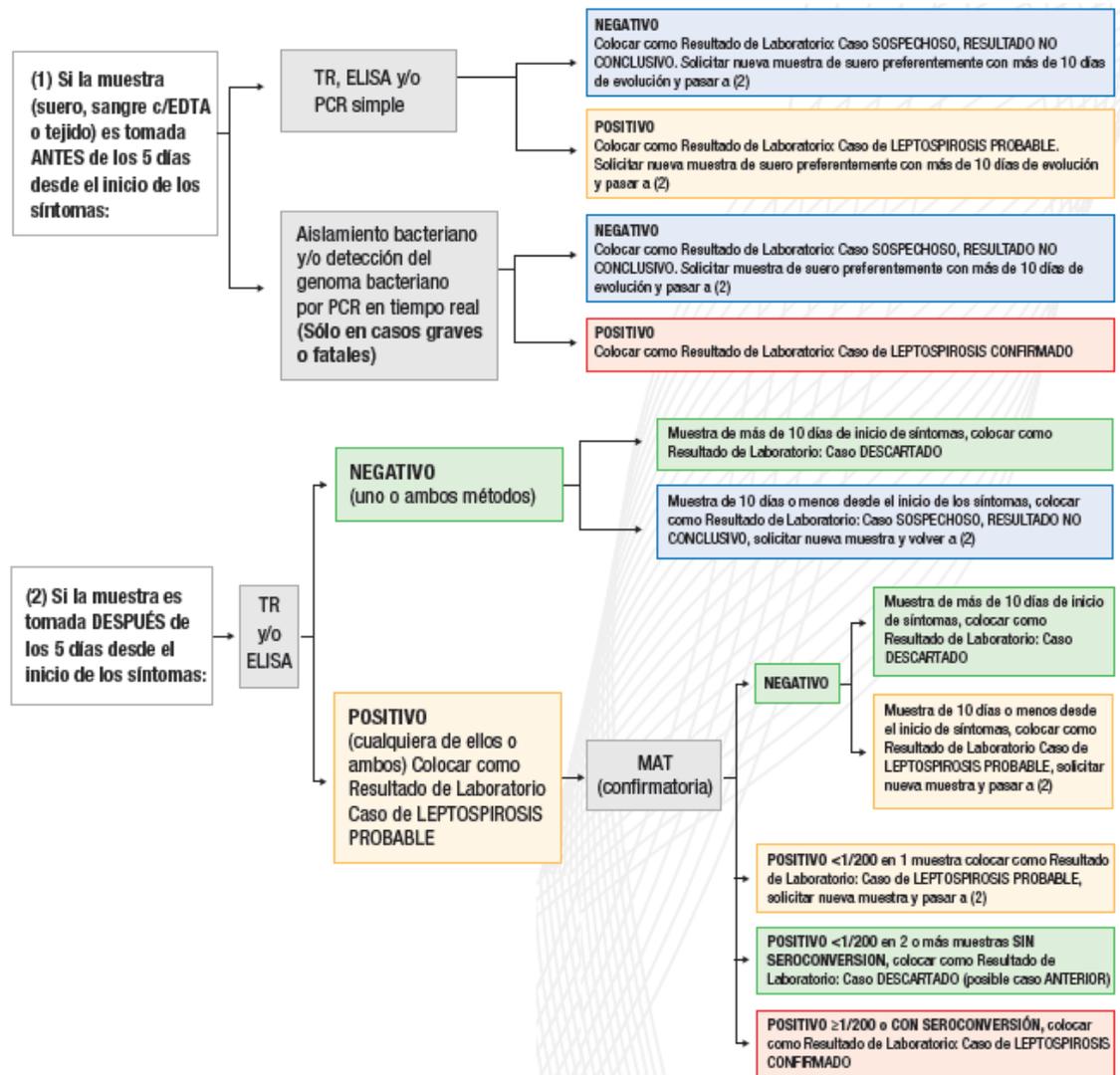
**CASO DESCARTADO:**

• Dos muestras, con al menos 7 días de separación entre ambas, en las que no se observe seroconversión directa o inversa a la MAT.

• Resultado no reactivo para ELISA en muestras de más de 10 días de evolución.

• MAT negativa en muestra única de más de 10 días de evolución desde el inicio de síntomas.

- Diagnóstico laboratorial confirmatorio para otra enfermedad febril.



**Figura 9.** Algoritmo de notificación de casos de leptospirosis al SIVILA. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación.

Por lo tanto, cuando el flujo de muestras se realiza como el de la Figura 9, es posible confirmar o descartar los casos de leptospirosis. Pero si en algún momento los laboratorios que cuentan sólo con técnicas de tamizaje no envían las muestras menores a 10 días de evolución al laboratorio de referencia para finalizar el diagnóstico, los casos quedarán catalogados como probables o sospechosos.

#### 4.2. Origen de los datos

Los casos de leptospirosis (sospechosos, probables, confirmados y descartados) fueron obtenidos a partir de la base de datos del SIVILA, comprendidos entre los años 2009, año de inicio del sistema, y 2014. No se utilizaron datos personales como

Documento Nacional de Identidad (DNI), nombre y apellido, o cualquier otra información que permitiese el reconocimiento del paciente. Se exploraron los 8985 registros de la base de datos obtenida, en búsqueda de casos duplicados, sin información de departamento de residencia y fecha de inicio de síntomas. Se eliminaron 1384 casos duplicados, y 53 casos sin información de departamento de residencia. Además, se eliminaron 4 casos que tenían fecha de inicio de síntomas en el año 2015. Por último, se detectaron 521 casos sin fecha de inicio de síntomas, la que fue remplazada por la fecha de toma de muestra por suponerla cercana, quedando en total 7544 registros.

Los archivos de capas geográficas de las provincias argentinas y departamentos fueron descargadas del sitio de internet del Instituto Geográfico Nacional (IGN) (61), mientras que los archivos de las ecorregiones fueron solicitados por correo electrónico a la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación.

La información socioeconómica por departamento utilizada fue obtenida del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), de acuerdo al Censo Nacional 2010 (62).

### **4.3. Análisis exploratorio de los datos**

Se calcularon los parámetros estadísticos promedio de edad, intervalos de confianza del 95% (IC95), y la relación masculino/femenino (Rel M/F). Además, se calculó la incidencia de casos para cada año de estudio y en total cada 100000 habitantes, teniendo en cuenta los datos de población del censo nacional 2010 (62).

Por último se realizó un gráfico de barras indicando el porcentaje de cada tipo de casos en el total por año de estudio. Además, para observar el comportamiento de los datos se construyeron los gráficos de dispersión de los casos confirmados vs. sospechosos, probables y descartados con sus correspondientes regresiones lineales, y se calculó el coeficiente de correlación simple entre los datos mes a mes. Toda la análisis estadística fue hecha utilizando el software estadístico R (63).

#### **4.3.1. Test de correlación simple**

Se calculó el coeficiente de correlación simple de Spearman entre las series de tiempo de confirmados vs. sospechosos, probables y descartados. Debido a que los datos no siguen una distribución normal, condición necesaria para el cálculo del coeficiente de Pearson. Este test es una medida de la correlación (asociación o

interdependencia) entre dos variables aleatorias continuas, mediante el coeficiente de Spearman. El mismo varía entre -1 y 1 indicando que existe más correlación entre las variables cuanto más cercano al 1 o -1, y no presentan correlación cuando es igual a 0. Mientras que la dirección de la relación está indicada por el símbolo del coeficiente, siendo positiva cuando aumentan ambas variables a la vez y negativa cuando aumenta una mientras que la otra disminuye (64).

#### 4.4. Análisis espacio-temporal

Se realizó una redivisión de Argentina, definiéndose nuevas unidades espaciales de estudio mediante la intersección de las capas de ecorregiones y provincias. Luego, se utilizó la información de departamento de residencia para referenciar todos los casos, y los datos por departamento se agregaron según dichas regiones. Para aquellos departamentos que pertenecían a más de una región, se calculó el porcentaje de área para cada una y se multiplicó este factor por el número de casos, habitantes, etc., de modo de distribuir los atributos proporcionalmente. Tanto para la intersección de las capas, como para la agregación de los departamentos y cálculos de nuevos parámetros por región, se utilizó el software ArcGIS® (Esri) versión 10.2.2. El georeferenciamiento de los laboratorios de diagnóstico se realizó según sus coordenadas geográficas utilizando el programa QGIS 2.8.1. Además, todos los mapas se realizaron con este mismo software.

Para observar las diferencias en los padrones de transmisión en las diferentes áreas de estudio se construyeron y analizaron las series temporales de los diferentes tipos de casos, observando la ocurrencia de brotes, existencia de regiones endémicas de leptospirosis, tendencia, comportamiento y estacionalidad. Para esto se realizaron los análisis de autocorrelación de las series de tiempo, correlación cruzada, descomposición y análisis factorial de las mismas.

Se utilizó el número absoluto de notificaciones en lugar de tasas ya que el objetivo del presente trabajo no fue comparar la incidencia en las diferentes regiones sino calcular y describir los padrones de transmisión de leptospirosis en cada una de ellas, y para esto es necesario utilizar la totalidad de los casos.

#### 4.4.1. Autocorrelación

La autocorrelación de una serie temporal se define como la correlación cruzada de una función consigo misma, desplazada en el tiempo de la propia serie temporal. Para una serie temporal dada, hay diversos coeficientes de autocorrelación para los tiempos  $t-1$ ,  $t-2$ ,  $t-3$ , etc. El grado en que un valor del tiempo  $t$  se ve afectado por el tiempo  $t-1$  se denomina autocorrelación de un retardo (65).

El coeficiente de autocorrelación “ $r$ ”, es un indicador de la existencia de una estructura de dependencia temporal. Si  $r_t$  es estadísticamente significativa, quiere decir que la respuesta en un determinado punto del tiempo es predicha por la respuesta en la ocasión anterior. La dirección de dicha predicción viene determinada por el signo de la autocorrelación (66). Las propiedades fundamentales del coeficiente de autocorrelación son que el coeficiente es igual a la unidad existe una correlación perfecta, y lo contrario cuando es igual a 0 (66).

El gráfico de autocorrelación para cada instante de tiempo se denomina correlograma y es una de las principales herramientas de análisis exploratorio de series de tiempo (66).

En las estimaciones prácticas estos comportamientos se determinan a través de hipótesis cuándo un coeficiente estimado es considerado nulo a pesar del valor empírico que presente. Para ello se realizan contrastes de significatividad estadística de los coeficientes estableciendo unas bandas de confianza por encima de las cuáles los coeficientes resultan significativos. Estas bandas pueden calcularse a partir del coeficiente de correlación empírico que presenta la siguiente distribución de probabilidad:

$$r_k \sim AN \left( 0, \sqrt{\frac{1}{n} \left( 1 + 2 \sum_{s=1}^{k-1} \hat{r}_s^2 \right)} \right)$$

Se dibuja unas bandas de fluctuación paralelas que indican los límites esperados del “ruido blanco”. Si todos los coeficientes de correlación se sitúan dentro de estos límites el proceso se considera de ruido blanco. Mientras que cuando alguna de las barras de autocorrelación excede estas bandas la interpretación es que existe una dependencia entre el total de observaciones en un momento dado con el número de observaciones del momento anterior. Si esta aparente dependencia se mantiene por largos períodos es un indicador de la existencia de tendencia temporal. Si el gráfico se

asemeja a una senoide u onda dentro de los límites, entonces es probable que exista estacionalidad.

#### 4.4.2. Test de correlación cruzada entre dos series de tiempo

Sea la función de covarianza cruzada entre  $X_t$  e  $Y_{t+k}$  definida por:

$$\gamma_{xy}(k) = E[(X_t - \mu_t)][(Y_{t+k} - \mu_{t+k})]$$

Es decir, la covarianza entre X e Y, a k retardos del tiempo t o “lag”, para  $k=0, \pm 1, \pm 2, \dots$

El tamaño de los coeficientes de covarianza cruzada depende de las unidades con que  $X_t$  e  $Y_{t+k}$  son medidas. De ahí la necesidad de estandarizar la función de covarianza para obtener información de correlación cruzada, definida por

$$r_{xy}(k) = \frac{\gamma_{xy}(k)}{\sigma_x \sigma_y}$$

La función de correlación cruzada mide la fuerza asociativa entre dos series temporales así como la dirección de esta asociación. Luego, el gráfico de correlación cruzada muestra las barras de correlación a diferentes intervalos de tiempo t. Se generan bandas de confianza en 5% para la hipótesis de que las correlaciones son iguales a cero (66,67).

Se construyeron los gráficos de correlación cruzada para las series de tiempo de los casos sospechosos, probables y descartados versus la serie de tiempo de los casos confirmados.

#### 4.4.3. Descomposición

Todas las series de tiempo pueden ser descritas como una sumatoria de los componentes tendencia, estacionalidad y término aleatorio. Es utilizada para la detección de alguna anomalía en las series temporales.

Cuando se realiza la descomposición en R, éste genera 4 gráficos con los datos originales en la parte superior, luego los componente cíclico y tendencia, y por último el gráfico con los residuos. En cada uno de ellos muestra una barra a la derecha del mismo, la cual indica la importancia de ese componente en la serie temporal, cuanto más pequeña es la barra, más importante ese componente (68,69).

En este trabajo se adoptó la definición de estacionalidad según Box y Jenkins (1976) que afirma que “la característica fundamental de las series temporales

estacionales de periodo s es que las observaciones que están separadas s periodos son similares” y, para observaciones mensuales, “el efecto estacional implica que una observación de un mes en particular está relacionada con la observación del mismo mes en otros años” (65). Puede acompañar al ciclo anual (de estaciones), o ser definido de otra manera. En el presente trabajo se utilizaron períodos de 4 meses por considerar que los ciclos estaban definidos por la temporada de lluvias, la cual se da en la mayor parte del país de esta manera. Dada esta definición de estacionalidad, es sencillo determinar si una serie es estacional observando la representación gráfica.

Con respecto a la tendencia, la misma se observó en el gráfico, analizando si el comportamiento general del gráfico presenta una tendencia al aumento o disminución a lo largo del tiempo.

#### **4.4.4. Análisis factorial**

El Análisis Factorial es un método de estadística multivariable cuyo objetivo es explicar un conjunto numeroso de variables en términos de un número menor de factores. Más específicamente, busca explicar las correlaciones entre un conjunto numeroso de variables en términos de un número menor de factores (70).

El análisis factorial exploratorio, utilizado en el presente trabajo, se usa para tratar de descubrir una posible estructura interna subyacente en un número relativamente grande de variables. Las cargas de cada variable en el factor mide el peso que esa variable tiene en la definición del factor. Es el tipo de análisis factorial más común.

Es intuitivo pensar que si dos variables tienen un factor en común, la correlación entre ellas se deba, en parte, a dicho factor. También es intuitivo esperar que entre más alta la carga las de la variable, más explicará la correlación entre ellas dicho factor. Esto motiva a expresar cada variable como una suma ponderada de las cargas que la variable tiene en los factores y de un término de error.

Para determinar el número de factores a extraer, en primer lugar se realiza la matriz de correlación entre todas las variables involucradas y se obtienen los valores propios de la matriz de correlación. Luego, como regla general se extraen tantos factores como valores propios mayores a uno se obtengan. Estos factores se interpretan según su asociación o “cargas” a variables específicas, aunque si un factor no está claramente asociado a unas pocas variables es de difícil interpretación. Cuanto mayor es

la carga de una variable, en valores absolutos, en un determinado factor, mayor el peso ella posee en la definición del factor (70).

La misma idea se aplica cuando en lugar de la variable tiempo se utilizan series de tiempo. En este caso la construcción del factor debe considerar la estructura de dependencia en el tiempo que tiene cada serie.

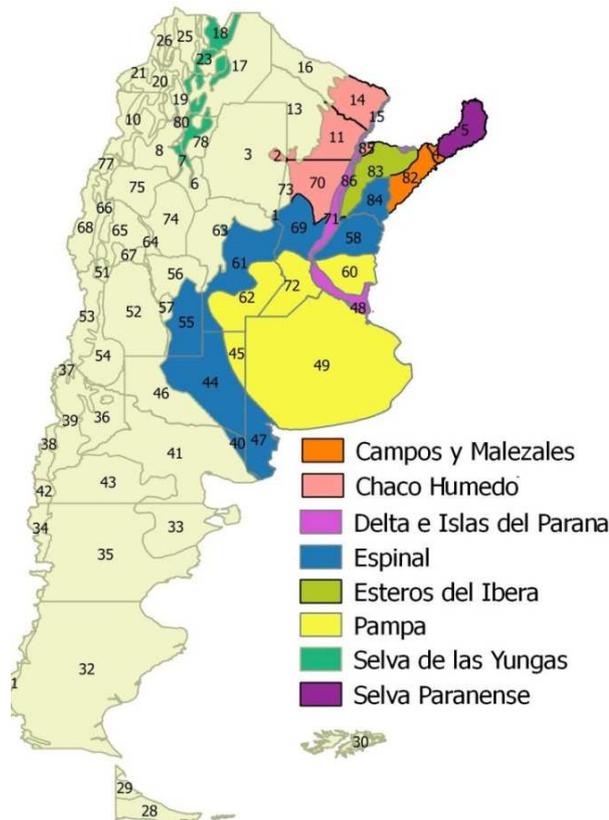
El trabajo en el análisis factorial persigue que los factores comunes tengan una interpretación clara, porque de esa manera se analizan mejor las interrelaciones existentes entre las variables originales. Sin embargo, en muy pocas ocasiones resulta fácil encontrar una interpretación adecuada de los factores con independencia del método que se haya utilizado para su extracción. Para esto se han ideado métodos de rotación de factores, mediante los cuales se obtienen factores fácilmente interpretables (71).

El modelo de factores de la serie temporal se realizó con la biblioteca “tsfa” del programa R (70). El mismo utilizó el método de rotación denominado quartimin, y el método de estimación fue el de máxima quasi-verosimilitud.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Redivisión de Argentina basada en la teoría y utilizando SIG.

A partir de la intersección de las capas de ecorregiones y provincias se obtuvieron 86 subregiones (Figura 10). Se identificaron a priori aquellas potencialmente propicias para el desarrollo y transmisión de leptospirosis, de acuerdo a sus características climáticas y socioeconómicas. Se consideró como ambiente propicio a aquellas en que la temperatura media anual fuera cercana a 20°C y que presenten precipitaciones mayores a 600 mm anuales. Además, se tuvieron en cuenta las principales actividades humanas de riesgo (ganadería, pesca, cultivos de arroz). Por lo tanto, las ecorregiones candidatas a encontrarse casos de leptospirosis fueron las denominadas Selva de las Yungas, Chaco húmedo, Selva Paranaense, Esteros del Iberá, Campos y Malezales, Delta e Islas del Paraná, Espinal (fundamentalmente al norte) y Pampa. Las subregiones comprendidas en estas áreas son las número 1, 2, 4, 5, 7, 11, 12, 14, 15, 18, 23, 27, 40, 44, 45, 47, 48, 49, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 69, 70, 71, 72, 79, 82, 83, 84 y 85; coloreadas en la Figura 9.



**Figura 10.** Regiones resultantes de la intersección entre provincias y ecorregiones de la Argentina. Se muestran coloreadas aquellas candidatas a poseer riesgo de leptospirosis debido a sus condiciones climáticas y actividades humanas.

## 5.2. Descripción de los datos de la vigilancia y análisis exploratorio

De los datos de la vigilancia se obtuvieron 7544 registros, de los cuales 4869 fueron casos sospechosos, 409 probables, 656 confirmados y 1610 descartados en el período de 2009 a 2014. En la Tabla 3 se detallan los casos por año de estudio y en la Tabla 4 se resumen las características de la población. Se observa que en el año 2009, comienzo de carga de SIVILA, los registros fueron escasos, y que luego el total por año se mantiene entre 1246 y 1576 casos. En cuanto a la población, existe una relación Masculino/Femenino mayor en los casos confirmados, mientras que la edad promedio es similar en todos los casos, entre los 30 y 34 años de edad.

**Tabla 3.** Número de casos según clasificación por año. Fuente: SNVS-SIVILA

Año	Sospechosos	Probables	Confirmados	Descartados	Total anual
2009	253	19	43	25	340
2010	1133	102	192	149	1576
2011	890	64	105	378	1437
2012	879	36	94	320	1246
2013	967	74	110	389	1540
2014	747	114	112	349	1322
<b>Total de casos</b>	<b>4869</b>	<b>409</b>	<b>656</b>	<b>1610</b>	<b>7544</b>

**Tabla 4.** Características de los casos confirmados de leptospirosis, probables, sospechosos y descartados. Relación masculino/femenino (Rel M/F) y edad promedio de cada sexo e intervalo de confianza del 95%.

	Rel M/F	Edad promedio M (IC95)	Edad promedio F (IC95)
Confirmados	7,9	31 (29,4 – 32)	32 (28,4 – 35,6)
Probables	2,7	33 (31,3 – 35,3)	30 (26,6 – 33,0)
Sospechosos	2,2	34 (33,8 – 35,0)	33 (32,5 – 34,3)
Descartados	2,3	34 (33,1 – 35,2)	34 (32,6 – 35,9)

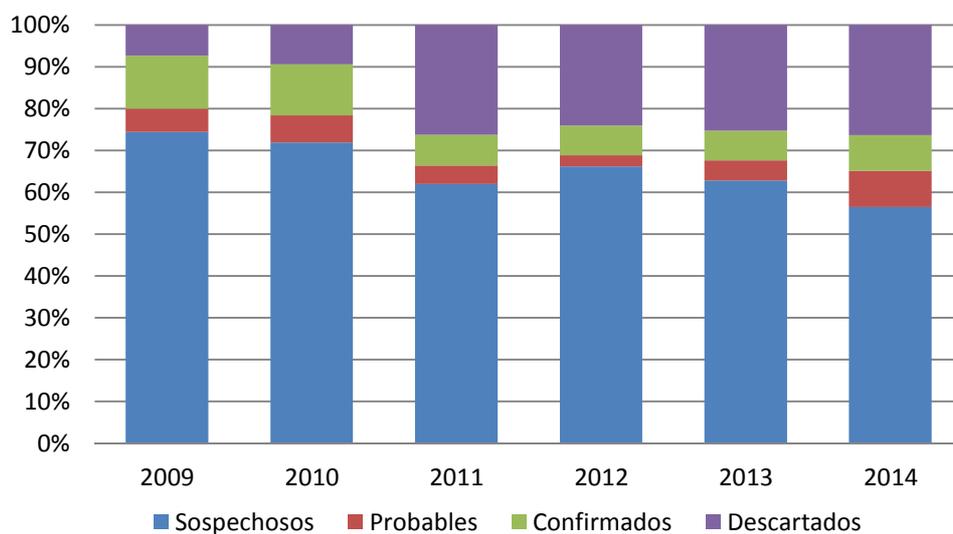
Se calculó la incidencia de la enfermedad en el país para cada año de estudio y total (Tabla 5). El año de mayor incidencia fue en el 2010, con 0,5 casos/100000hab, y la mínima en el año 2009 aunque seguramente está subestimada debido a que está calculada en base a la notificación y no al diagnóstico real.

**Tabla 5.** Incidencia de casos confirmados de leptospirosis por año y total, cada 100000 habitantes\*

Año	Incidencia
2009	0,11
2010	0,48
2011	0,26
2012	0,23
2013	0,27
2014	0,28
<b>Total</b>	<b>0,27</b>

\*Según censo 2010 población: 40117 096

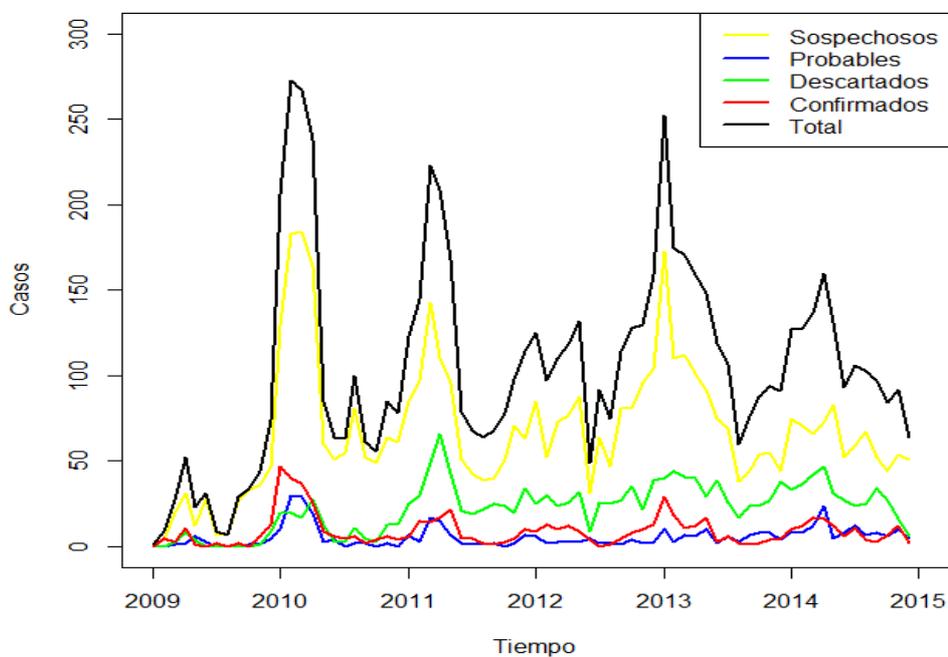
A partir de los datos de notificación al SIVILA, se construyó un gráfico de barras con la proporción de cada tipo de caso en el total (Figura 11). En el mismo se observa que existe una gran proporción de casos sospechosos en todos los años de estudio, aunque con una leve tendencia al descenso acompañada por un aumento de los casos descartados lo que indicaría que a través del tiempo se han resuelto muchos casos sospechosos como descartados. Se observa además que la proporción de casos confirmados en los dos primeros años fue mayor al resto de los años, en los que se mantuvo relativamente constante. Los casos probables representaron los de menor proporción en todos los años, aumentando en el 2014.



**Figura 11.** Gráfico de barras con la proporción de casos Sospechosos, probables, confirmados y descartados para cada año de estudio.

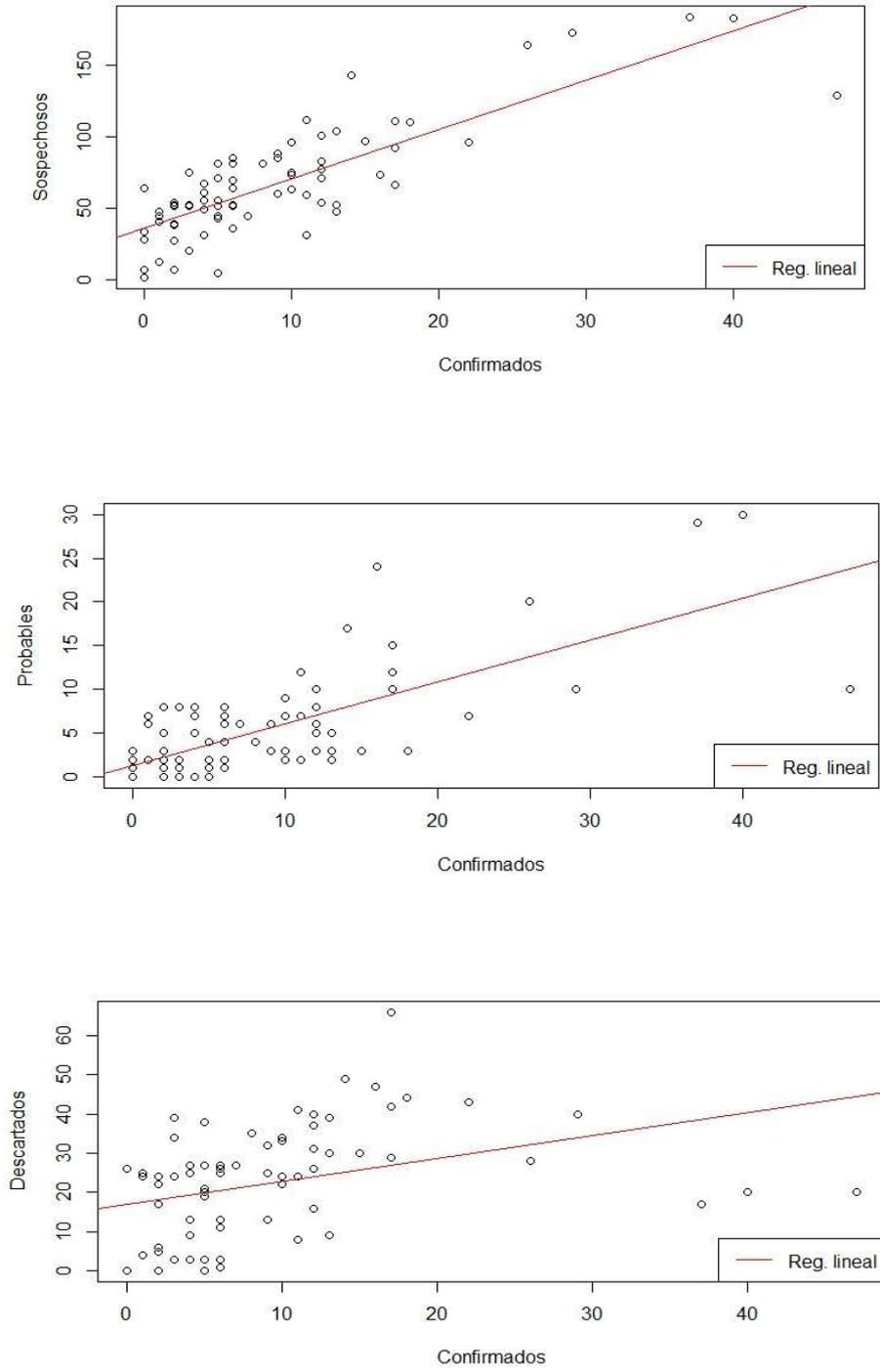
Por otro lado, en la serie de tiempo mensual con el total de los casos confirmados, probables, sospechosos y descartados, desde enero de 2009 a diciembre de 2014 (Figura

12) se observa que, en general, el comportamiento de la serie es cíclico aumentando al comienzo de cada año (durante los meses de enero a marzo) correspondiendo a la época estival. Esto se observa principalmente en los años 2010, 2011 y 2013 en los casos sospechosos, acompañados en menor medida por confirmados, y probables. En los años 2012 y 2014 no se observan grandes picos. En todos los años los casos probables y confirmados presentan un comportamiento similar, observándose el mayor pico de casos para ambas series en el año 2010. Entre los casos descartados no se observa un patrón claro. Los casos sospechosos siempre se mantienen por encima del resto, tal como se observó en el gráfico de barras anterior.

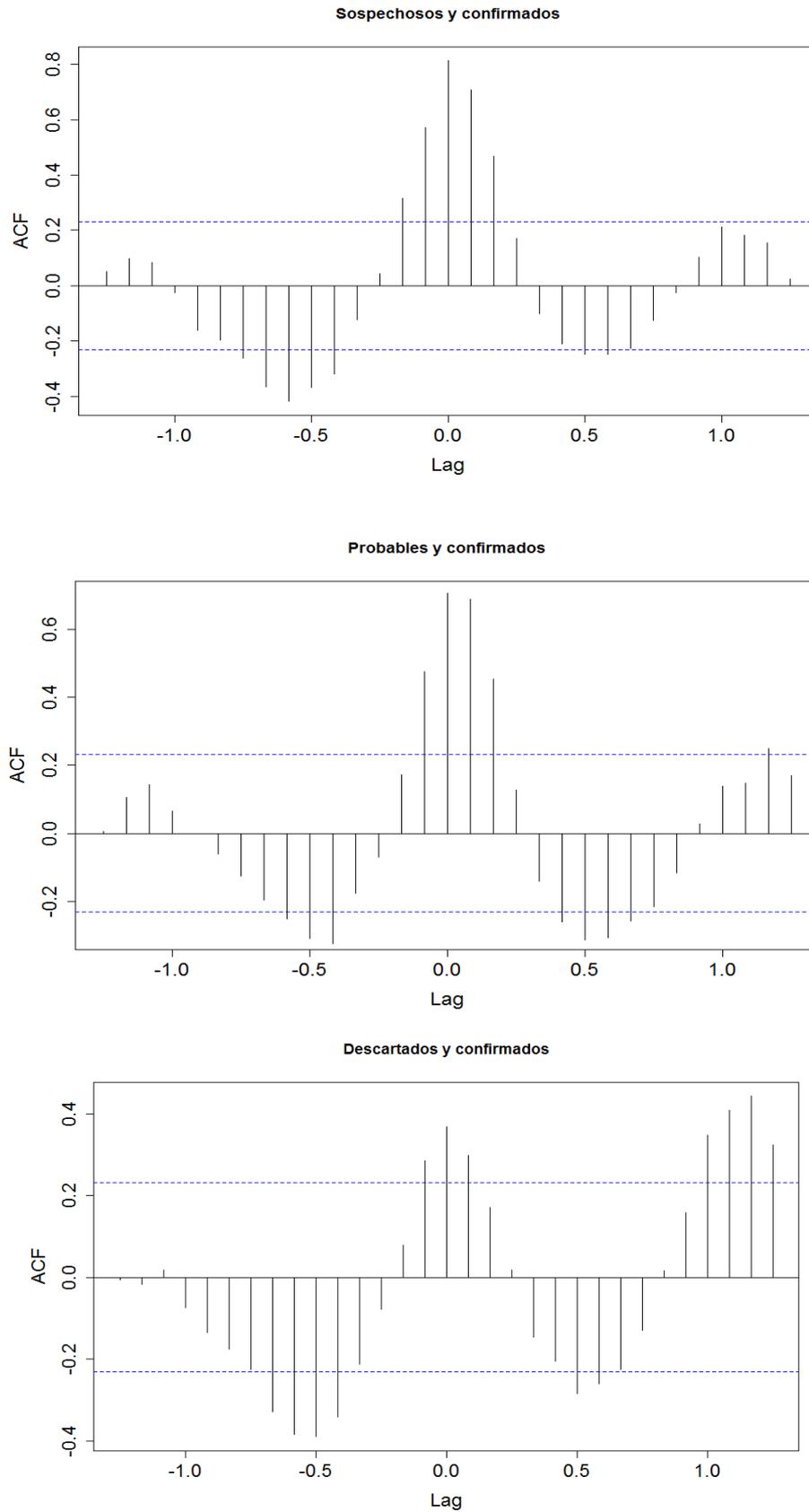


**Figura 12.** Series de tiempo de los casos sospechosos, probables, descartados y confirmados en Argentina, para el período enero de 2009 a diciembre de 2014.

Se observó que los casos probables y confirmados tenían un comportamiento similar, por lo que se consideró la posibilidad de sumar ambos tipos de casos para continuar con el análisis. Para esto, en primer lugar se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman entre las series de tiempo, dando como resultado un valor de 0,77 entre las series de sospechosos y confirmados, 0,61 entre casos probables y confirmados, y 0,58 entre descartados y confirmados. Además, se realizaron los gráficos de dispersión de todos los casos, y su correspondiente regresión lineal, y los gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo (Figuras 13 y 14).



**Figura 13.** Gráficos de dispersión entre los casos sospechosos y confirmados (a), probables y confirmados (b), y descartados y confirmados (c).

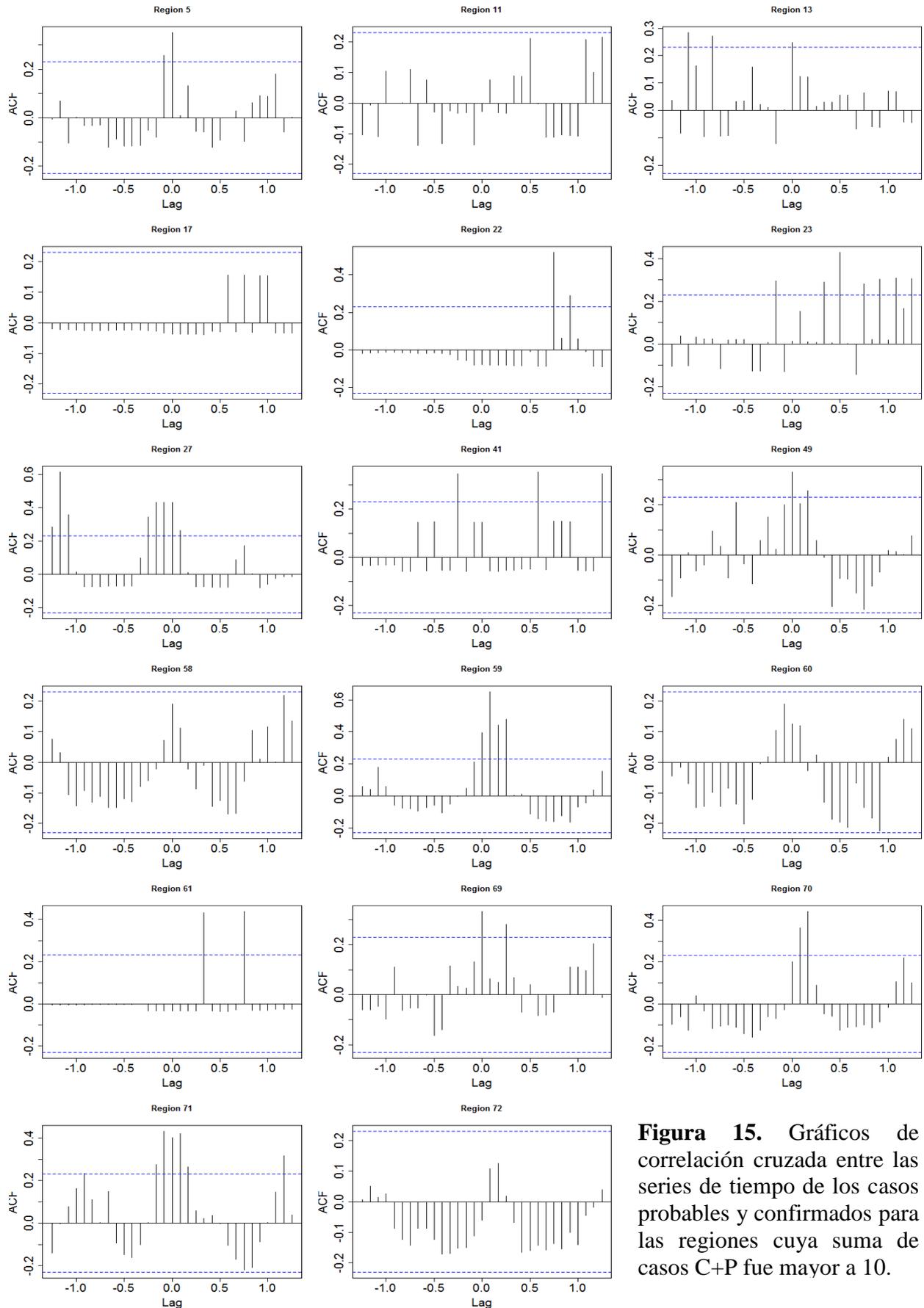


**Figura 14.** Gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo de los casos sospechosos y confirmados (a), probables y confirmados (b), y descartados y confirmados (c).

Las series de los casos sospechosos y probables indicaron que, en ambos, el mayor porcentaje de correlación con la serie de los casos confirmados fue cuando el retraso o lag=0, indicando que no se encuentran desfasadas sino que mes a mes evolucionaron de manera similar. En los casos descartados se observa que existen dos retardos de mayor correlación con valores similares.

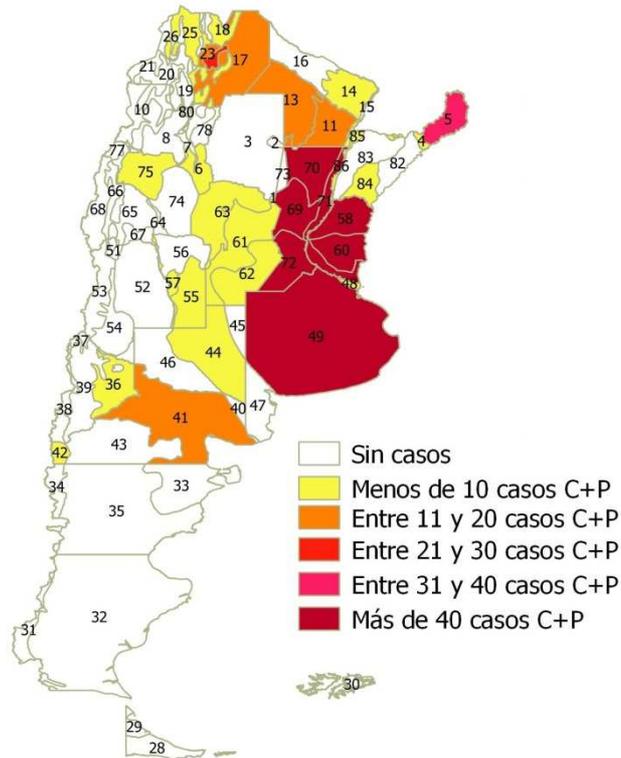
### 5.3. Análisis espacio-temporal

Se agruparon los datos de departamento según las nuevas regiones definidas en el punto 5.1 y se construyeron las series de tiempo para cada una. Con el fin de trabajar con más cantidad de casos se consideró la posibilidad de sumar los confirmados más los probables (de ahora en adelante “casos C+P”) debido a que, como su nombre lo indica, es probable que estos últimos sean casos confirmados a los que no pudo extraérsele segunda muestra y por ende confirmar el diagnóstico. Esto se apoyó además en que todos los casos presentaron clínica y epidemiología compatible, y en que la correlación entre las series de tiempo de los casos probables y confirmados fue buena. Para reforzar esta idea, se realizaron los gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo de los casos confirmados y probables para todas las regiones cuya suma fue mayor a 10 y se observó si se comportaban de manera similar. Se excluyeron las regiones cuya suma fue 0 por no presentar casos confirmados ni probables (51 regiones), y aquellas con menos de 10 por considerarlos casos aislados (18 regiones), quedando un total de 17 regiones (Figura 15). En los gráficos no se observa ninguna estructura, habiendo regiones que presentaron mayor correlación que otras. Aquellas regiones cuyas series de tiempo estuvieron más correlacionadas cuando lag fue cercano a 0 fueron las número 5, 49, 59, 60, 69, 70, 71 y 72. Las series de tiempo de las regiones número 13, 27 y 58, si bien presentaron gran correlación cuando lag fue cero, el valor máximo se dio cuando lag es menor a -1 para las primeras dos y mayor a 1 en la tercera. En tanto, la región número 41 mostró tres valores altos y similares de correlación. Por lo tanto, se decidió que era factible trabajar con los casos C+P, aunque ésta subestime la distribución real de los casos en algunas regiones más que en otras.



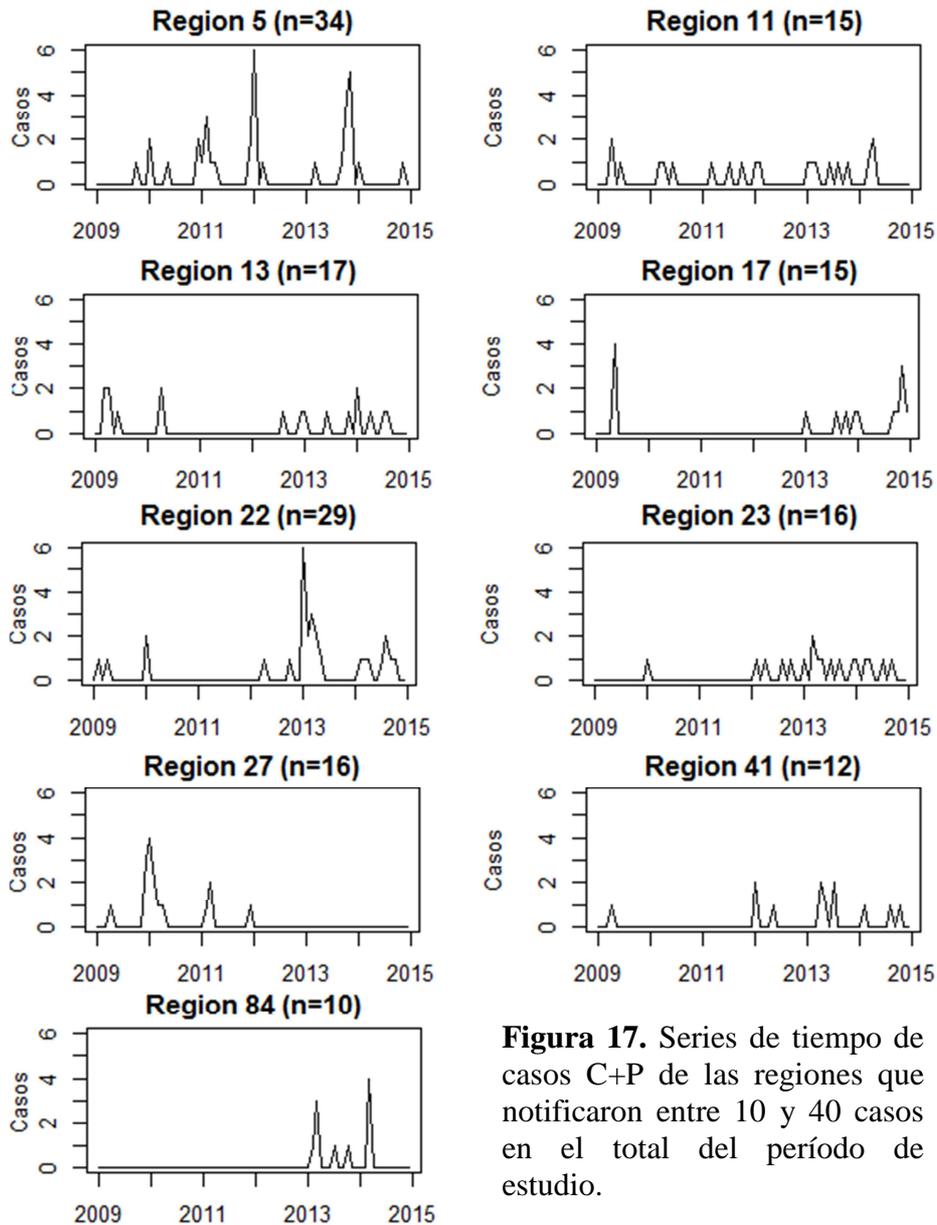
**Figura 15.** Gráficos de correlación cruzada entre las series de tiempo de los casos probables y confirmados para las regiones cuya suma de casos C+P fue mayor a 10.

En la siguiente figura se muestran las regiones coloreadas según la cantidad de casos C+P. Se observa que las regiones que más casos presentaron se encuentran en las ecorregiones Pampa, Espinal y parte de Chaco Húmedo, seguidas por la Selva Paranaense y una pequeña parte de Chaco Seco.



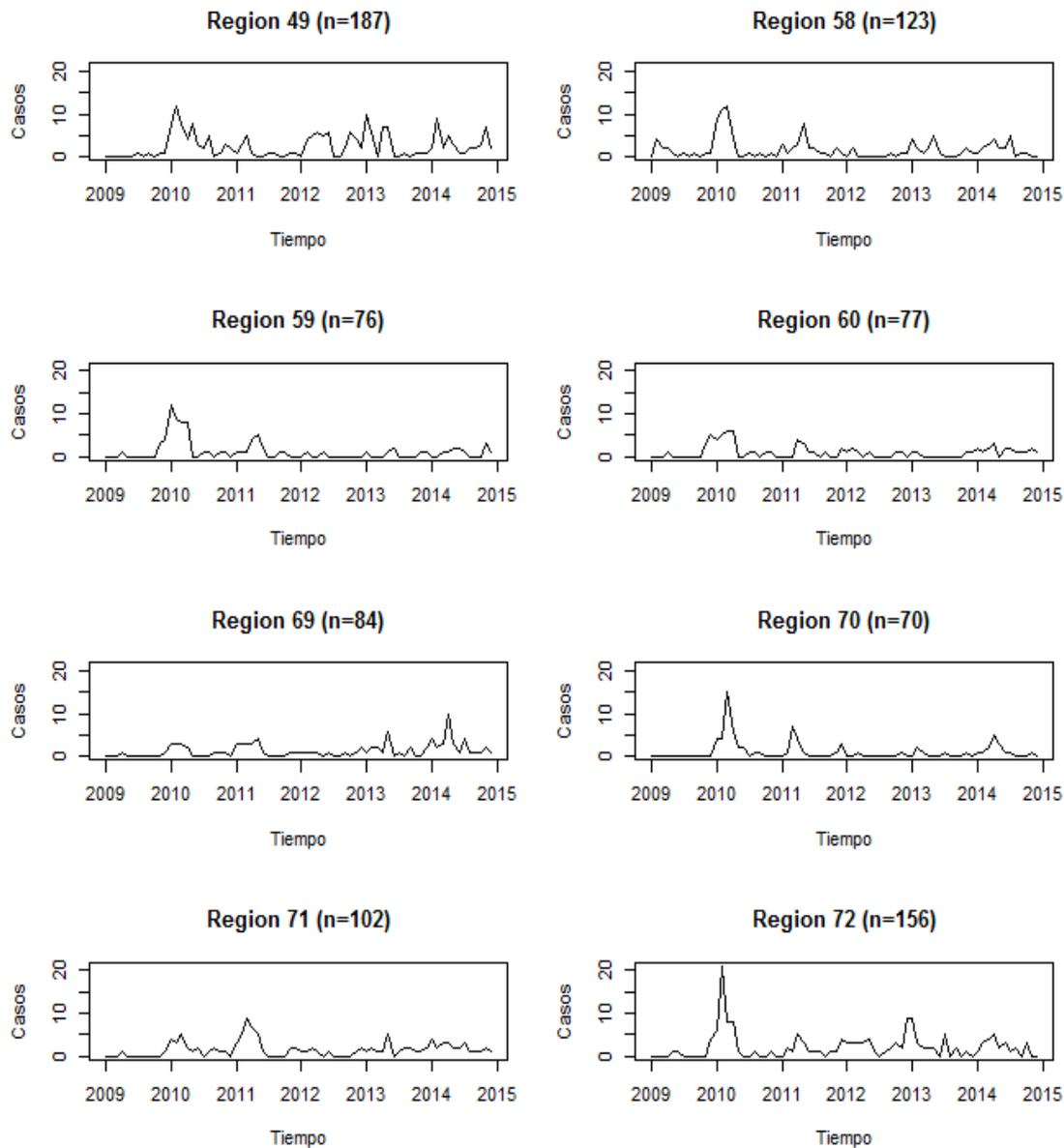
**Figura 16.** Total de casos C+P de cada región.

Luego, y antes de realizar el análisis de las series de tiempo en cada región, se realizó una exploración de las mismas analizando en primer lugar las de las regiones que presentaron entre 10 a 40 casos C+P en todo el período de estudio, observándose si éstos se dieron de manera endémica o si ocurrieron en forma de brotes (Figura 17). Las regiones número 11, 13, 23, y 41 presentaron casos de manera endémica, aunque con picos no mayores a 2 casos; la región 5 presentó 34 casos con un patrón cíclico, con picos de 6 casos en el año 2012 y 5 a fines del 2013; la región 17 presentó 4 casos en el 2009 y 3 a finales de 2014; la región 22 presentó 9 casos a inicios del 2013; la región 27 notificó casos hasta el año 2012, con un pico de 4 casos en 2010; y por último la región 84 comenzó a notificar casos confirmados de leptospirosis en el año 2013, presentando 3 casos ese año y 4 al año siguiente.



**Figura 17.** Series de tiempo de casos C+P de las regiones que notificaron entre 10 y 40 casos en el total del período de estudio.

Luego, para finalizar el análisis exploratorio se graficaron las series de tiempo de los casos C+P de las regiones restantes (más de 40 casos C+P) en todo el período de estudio (Figura 18). En general, y como se observó en la serie de tiempo anual, el comportamiento de estas serie es cíclico, especialmente en las regiones número 49, 58, 70 y 72, que son las que más casos C+P notificaron durante el período estudiado. En el resto de las regiones (59, 60, 69 y 71) se observan algunos picos cercanos a 10 casos y luego grandes períodos de tiempo en los cuales los casos se mantuvieron bajos, cercanos a cero.



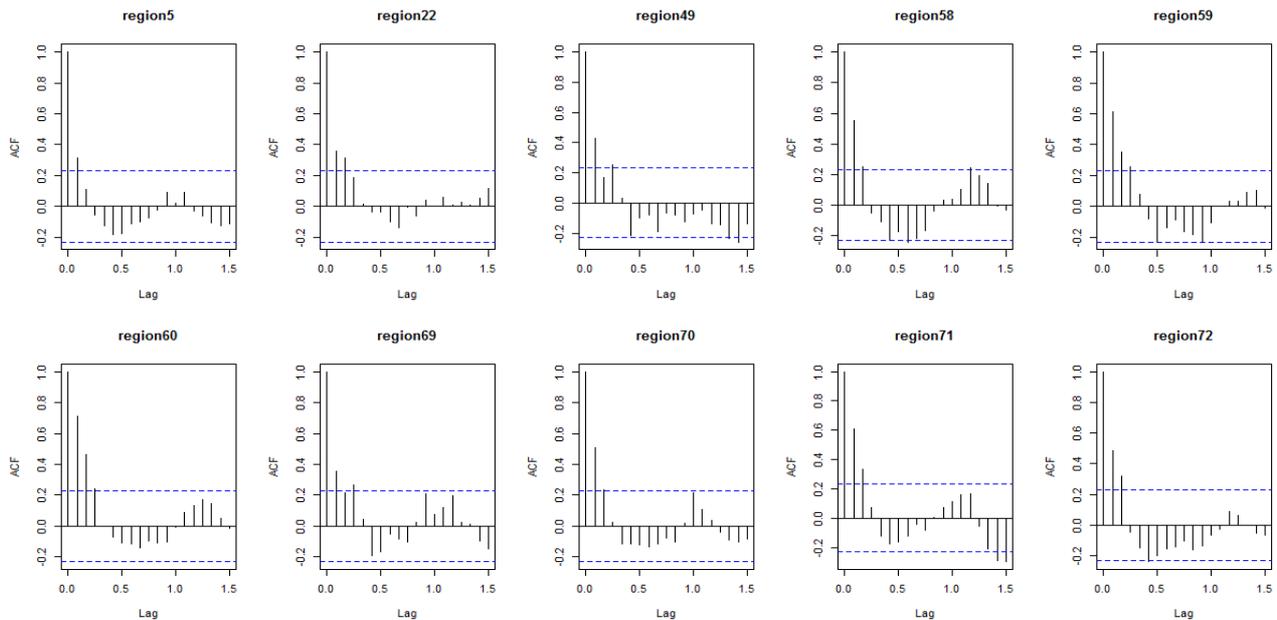
**Figura 18.** Serie de tiempo de los casos C+P de las regiones que notificaron más de 40 casos en todo el período de estudio.

De acuerdo al análisis de las series temporales de los casos C+P de cada una de las regiones de estudio, se continuará trabajando con aquellas en las que hayan ocurrido más de 20 debido a que en todas ellas se observó un comportamiento similar, tendiendo a ser cíclico, presentando picos de casos durante todo el período de estudio. Es decir las regiones número 5, 22, 49, 58, 59, 60, 69, 70, 71 y 72.

## 5.4. Análisis de las series de tiempo

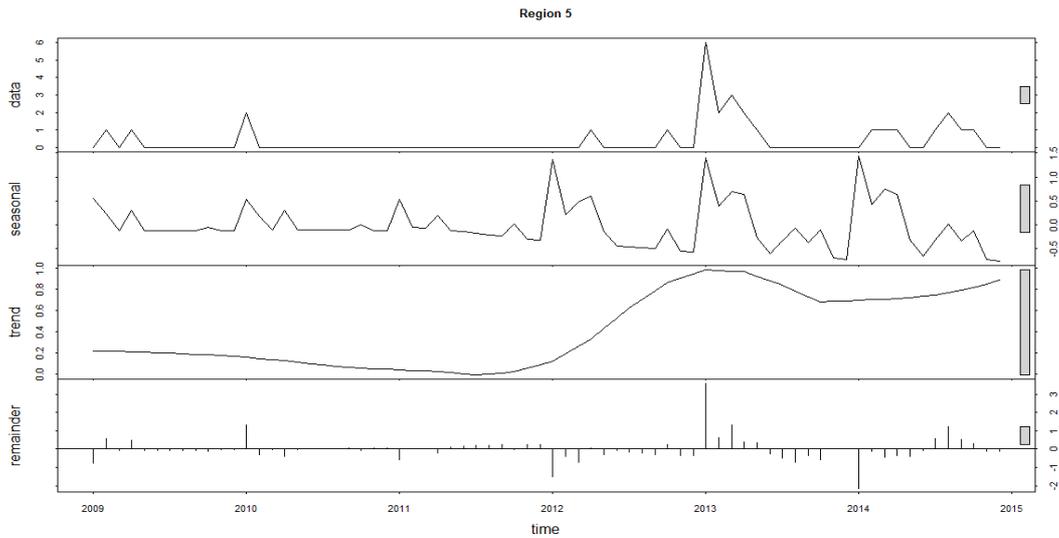
Se realizaron los gráficos de función de autocorrelación simple para cada una de series temporales de las 10 regiones finales (Figura 19).

En la mayoría de las regiones se observó que existe la mayor correlación al inicio de la función de autocorrelación, cuando el desfase fue igual a 1 mes. En las regiones 22, 49, 59, 60, 69, 71 y 72 esta correlación significativa fue de 3 meses.

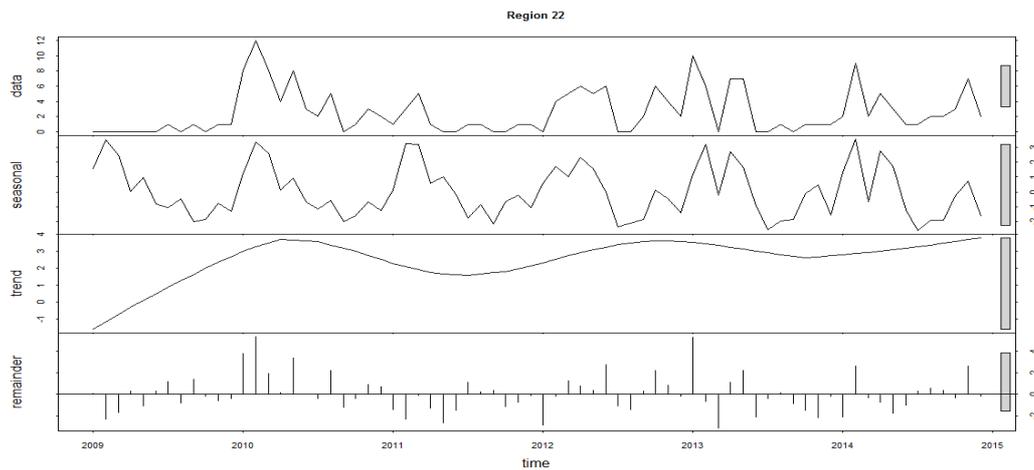


**Figura 19.** Función de autocorrelación simple de cada una de las series temporales de las regiones que notificaron más de 20 casos C+P.

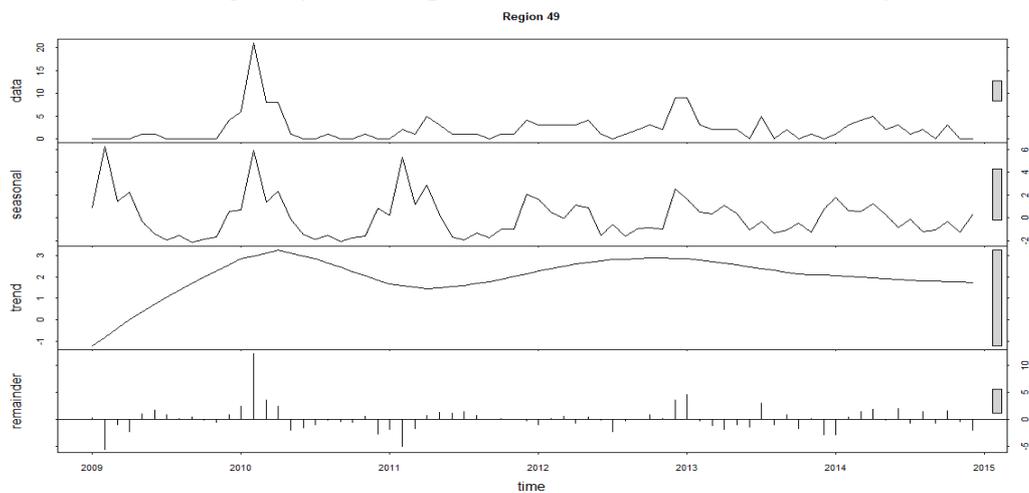
Se realizó la descomposición de todas ellas, según sus componentes estacionalidad, tendencia y término aleatorio (Figuras 20 a 29), con un retardo igual a 4 meses como fue descrito en la metodología.



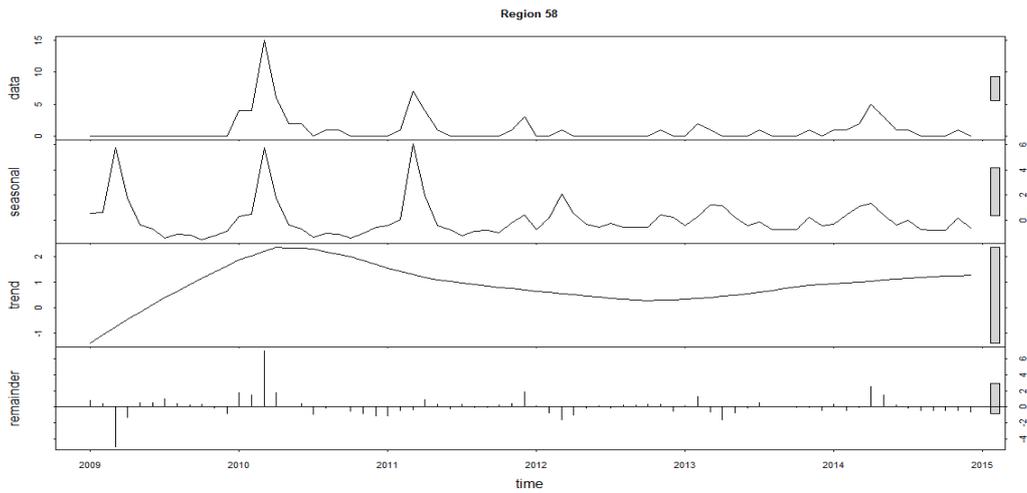
**Figura 20.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 5. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



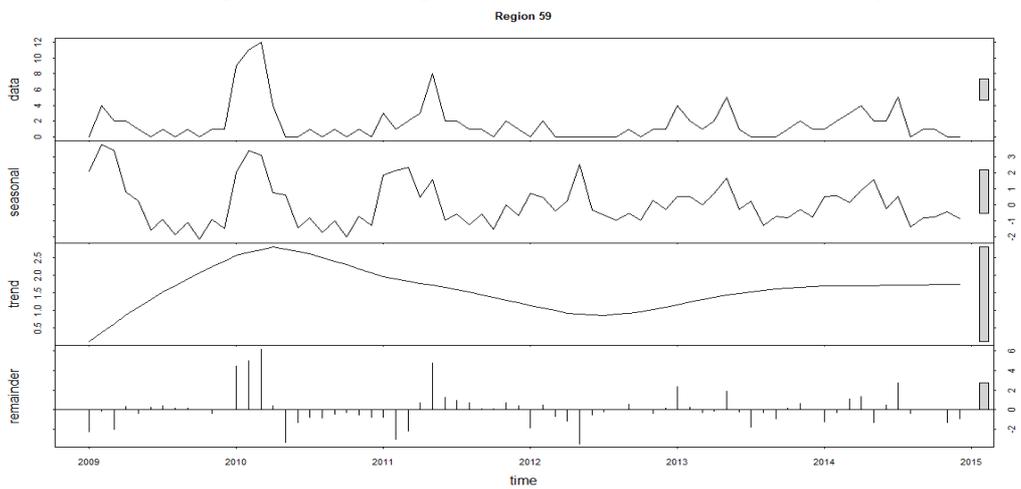
**Figura 21.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 22. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



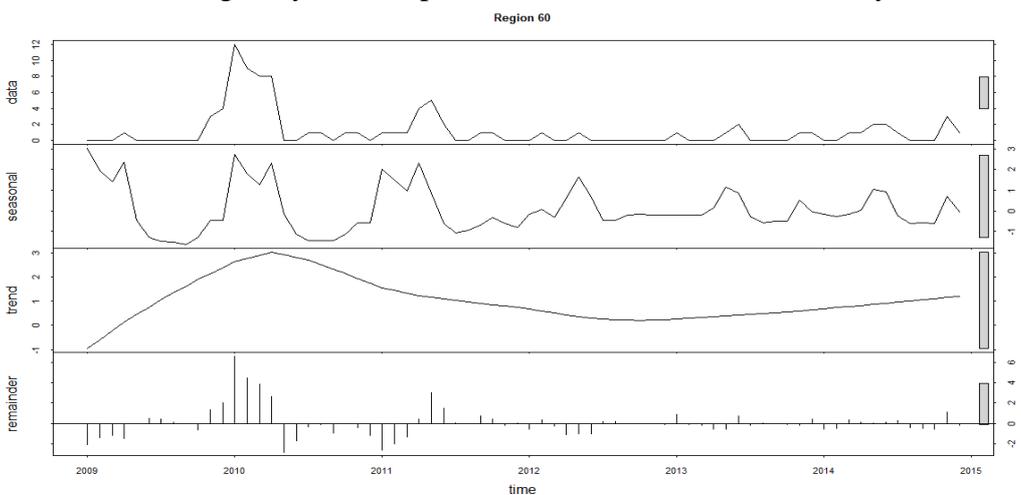
**Figura 22.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 49. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



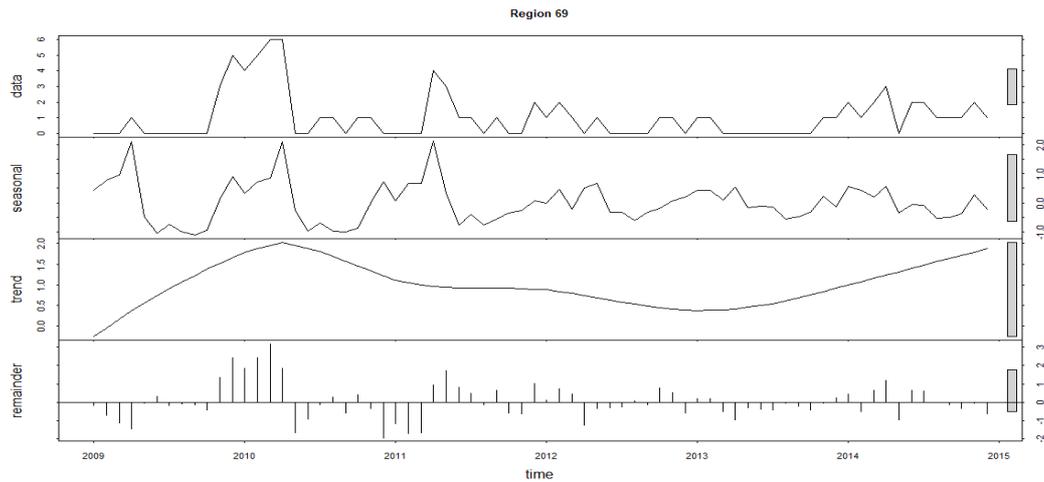
**Figura 23.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 58. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



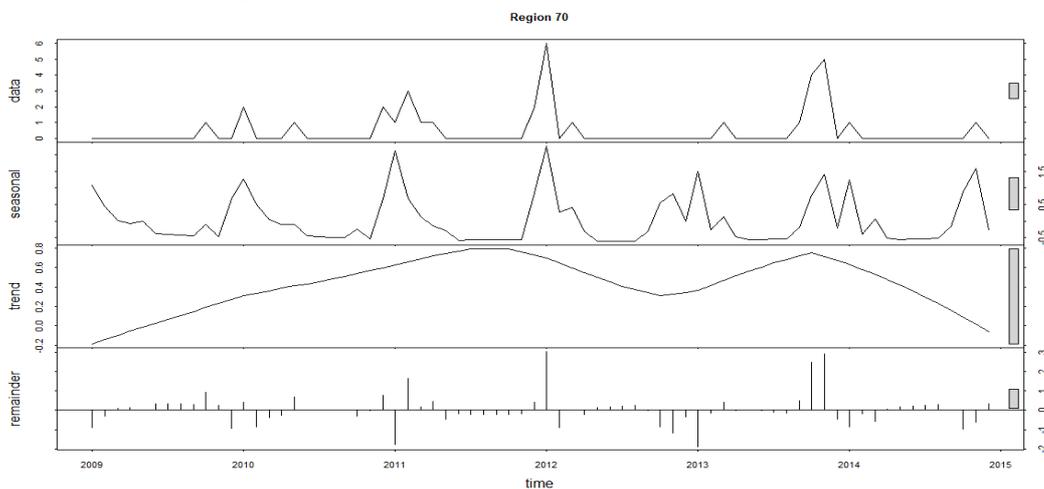
**Figura 24.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 59. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



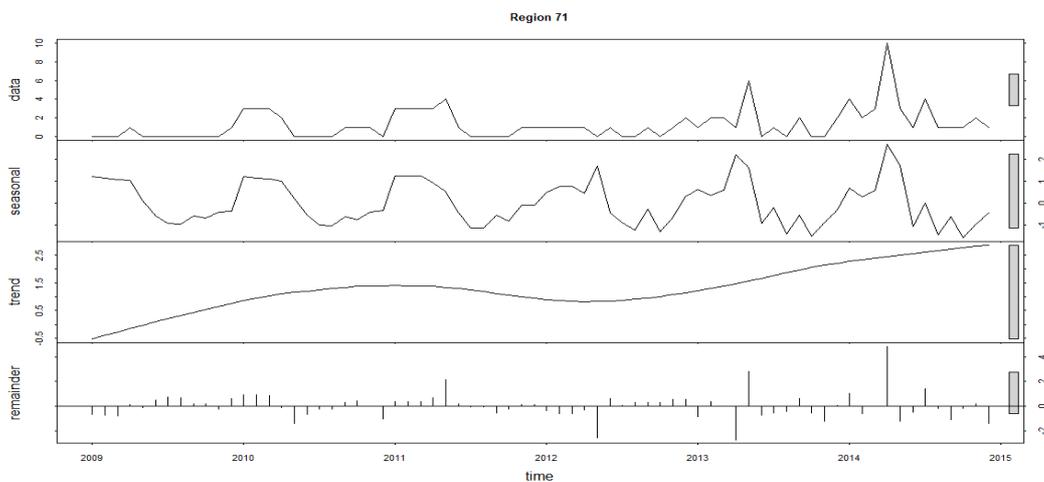
**Figura 25.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 60. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



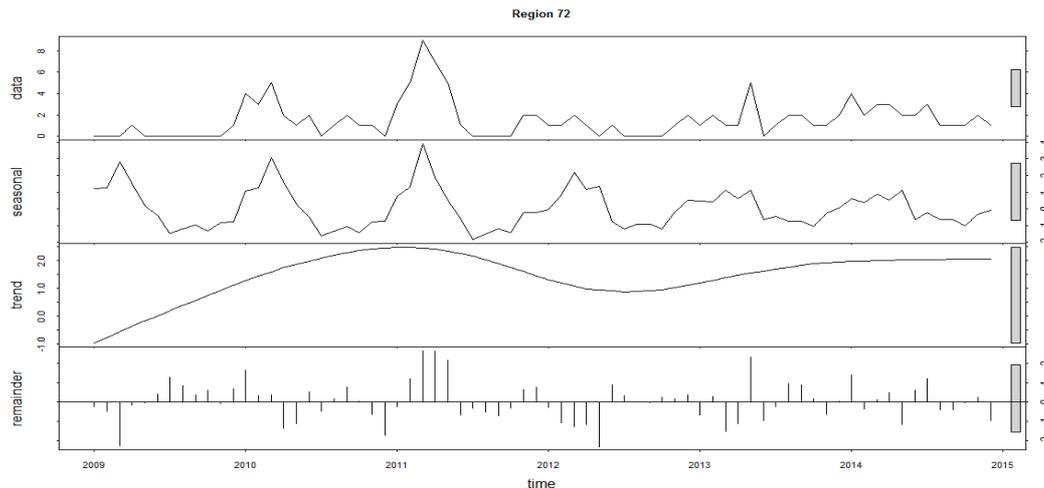
**Figura 26.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 69. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



**Figura 27.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 70. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



**Figura 28.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 71. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.



**Figura 29.** Descomposición de la serie de tiempo de casos C+P de la región 72. Se muestra la serie original y sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos.

Al observar la barra gris a la derecha de los gráficos, la que indica la importancia de cada componente en la serie, se puede decir que en general el componente más importante es la estacionalidad, observándose generalmente los mayores picos al inicio de cada año, desde enero hasta abril aproximadamente. En este sentido, la región que mostró la barra más pequeña indicando un fuerte componente estacional fue la número 70, perteneciente a la ecorregión Chaco húmedo y cuyo clima es subtropical con estación seca. Esto es coherente debido a que si se observan las series de tiempo de las regiones, esta región fue la que presentó los picos más definidos de aproximadamente 4 meses de duración (el lag utilizado) repitiéndose todos los años. Por esta razón puede ser la que mejor se ajusta a la descomposición por estacionalidad.

Luego, en orden de importancia en cuanto a este factor le siguen las regiones número 5, 49, 58 y 59, pertenecientes a las ecorregiones Selva paranaense, Pampa y Espinal, respectivamente y cuyos climas predominantes son subtropical sin estación seca, templado pampeano y templado sin invierno. Por otro lado, el componente estacionalidad es menos importante en las regiones número 69, 71 y 72, pertenecientes a las ecorregiones espinal, delta e islas del Paraná, y Pampa, con clima templado pampeano en la mayor parte de su extensión. Por último, la estacionalidad no fue importante en la región número 22, de Chaco Seco, en la cual predomina el clima subtropical serrano, donde parecería no tener importancia este componente.

Es decir que no se observó un patrón común en cuanto a clima o ecorregión entre las regiones con similitudes en la importancia del componente estacionalidad.

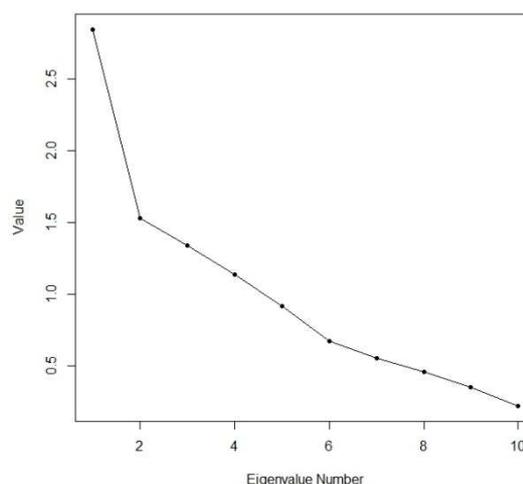
Con respecto a las actividades económicas, en la región 70 predominan las relacionadas a la cosecha de arroz y algodón, lo que fortalece aún más el hecho de que sea la más estacional porque la cosecha del arroz coincide con los meses más lluviosos, de enero a abril.

Las tendencias a largo plazo (trends) presentan padrones semejantes entre regiones, con valores bajos al inicio de la serie y luego en alza hasta un nivel relativamente estable a partir del año de 2010. Como excepciones se observan las regiones 5 y 70 (Figuras 20 y 27), que presentan esta tendencia de alza más tardía, en los años 2011 y 2013, respectivamente.

Por último, los residuos del modelo muestran los valores excepcionales, no explicables por la estacionalidad ni la tendencia a largo plazo, que podrían indicar brotes, o números no esperados de casos. En las regiones 70 y 71 se observan estos valores excepcionales en el año 2014, mientras para las regiones 22, 49, 58, 59, 60, y 69 son observados valores excepcionales de casos en el año 2010.

### 5.5. Estimación del modelo de factores

Se realizó el gráfico de eigenvalores o valores propios ordenados para observar el número de factores a extraer para realizar el modelo (Figura 30). Se observa que entre las 10 series de tiempo ingresadas al modelo, se obtiene un valor alto solamente en el primer eigenvalor, y luego la curva decae de manera abrupta para continuar cayendo lentamente. Si bien existen cuatro valores mayores a 1, el gráfico indicaría que existe un solo factor importante a tener en cuenta en el modelo de factores.



**Figura 30.** Gráfico de valores propios.

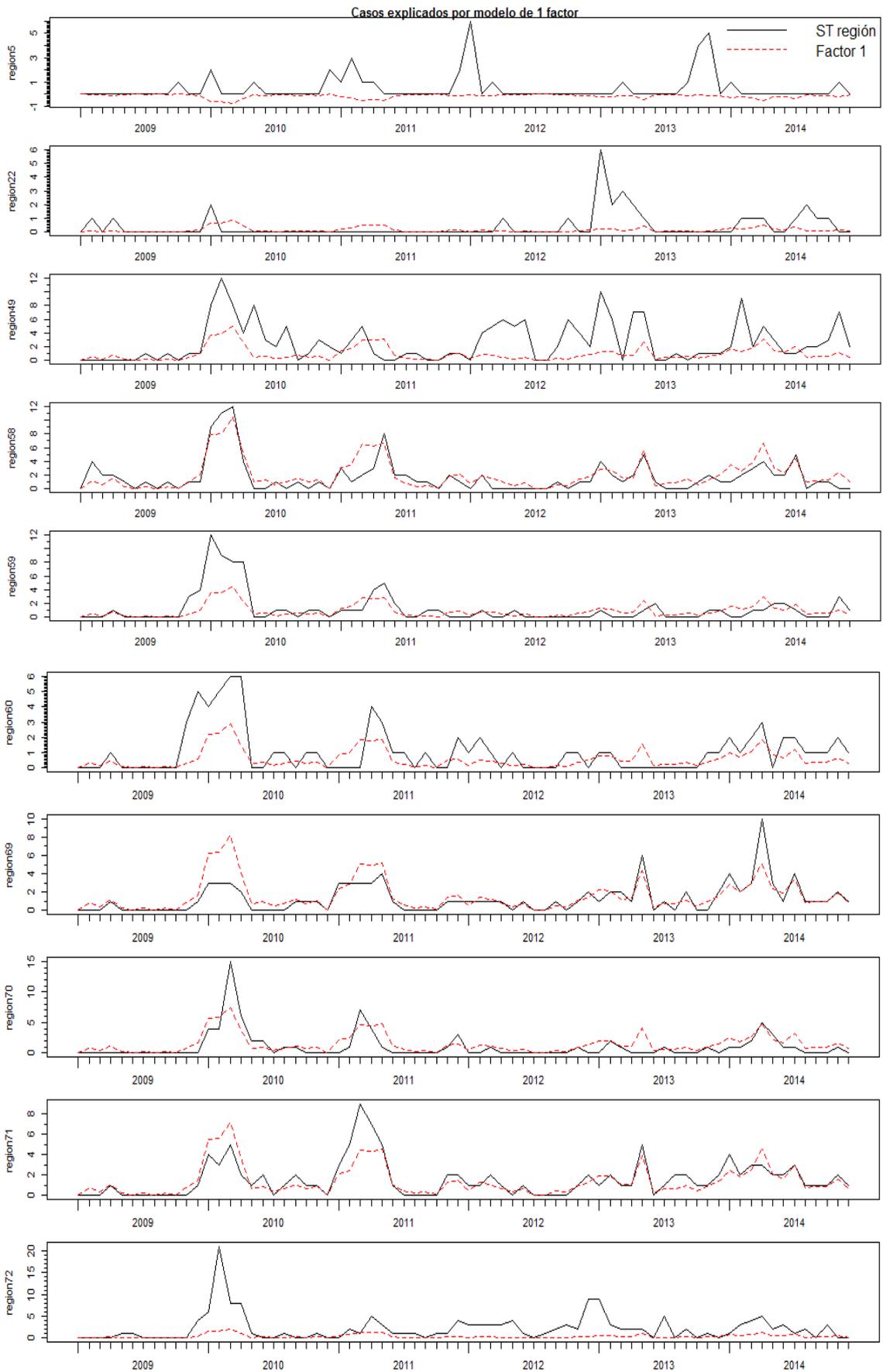
Siguiendo este criterio, se continuó el análisis con un solo factor. Además, se realizaron las estimaciones del modelo con 2, 3 y 4 factores y se observó que no se ganó en gran medida en explicación de casos (datos no mostrados). Es decir que se obtiene un resultado similar utilizando un solo factor.

En la Tabla 6 se muestran los valores de “loadings” o cargas de cada región para el factor. Las series de tiempo de las regiones número 58, 69, 70 y 71 son las más explicadas por el Factor 1, mientras que la región 5 tiene un comportamiento diferente al resto ya que el valor de carga es negativo.

**Tabla 6.** Cargas o loadings de cada variable región en el Factor 1.

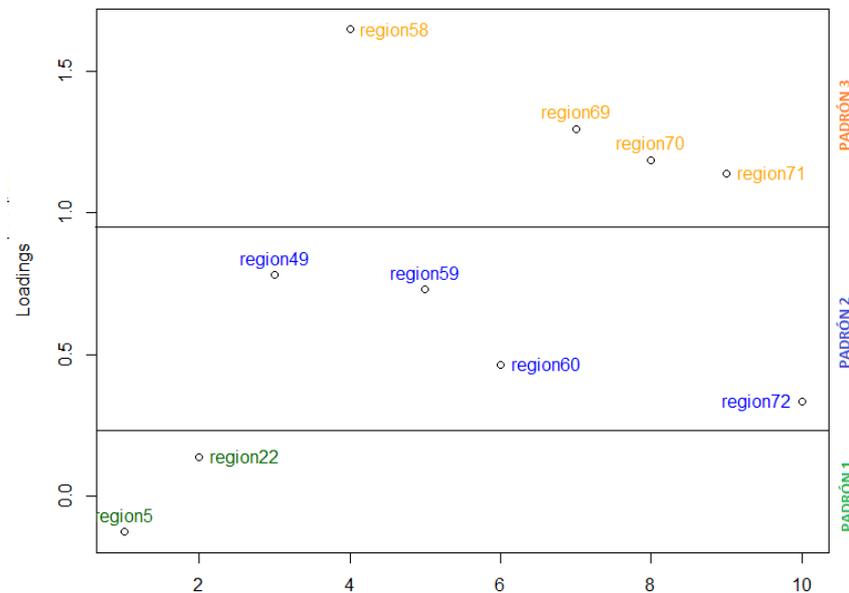
Región	Factor 1
5	-0.1275948
22	0.1377884
49	0.7798469
58	1.6484417
59	0.7289569
60	0.4635827
69	1.2971917
70	1.1858910
71	1.1408660
72	0.3352282

Se graficó el Factor 1 y se contrastó con cada serie de tiempo de las regiones (Figura 31). Se observa que la región que tuvo más peso en la definición del factor fue la región número 58 ya que tuvo el mayor valor de carga en el factor. Esta región pertenece a la ecorregión Espinal, y el clima predominante es templado sin invierno. Mientras que la número 5 fue la que tuvo menor peso en la definición del factor, seguida por la 22.



**Figura 31.** Casos explicados según el Factor 1 en cada región.

Por último, se graficaron los valores de las cargas de las regiones (Figura 32), visualizándose que los mismos podrían agruparse en tres grupos de comportamiento diferente. Esto sugeriría que en Argentina la transmisión de leptospirosis puede ser de acuerdo a tres padrones diferentes: uno con valores de cargas con respecto al Factor 1 bajo, con ocurrencia principalmente en las regiones 5 y 22 (verdes); el segundo padrón con un comportamiento totalmente diferente presentando altos valores de cargas, compartido por las regiones 58, 69, 70 y 71 (naranjas); y un tercer tipo de padrón de transmisión con valores de cargas intermedios compartidos por las regiones número 49, 59, 60 y 72 (azules). En el mapa de la Figura 33 se visualizan las regiones coloreadas según estos padrones de transmisión definidos.



**Figura 32.** Gráfico de valores propios vs cargas, con los puntos identificados según las regiones. Se observan tres zonas diferentes, las que se definieron como padrón 1, 2 y 3.

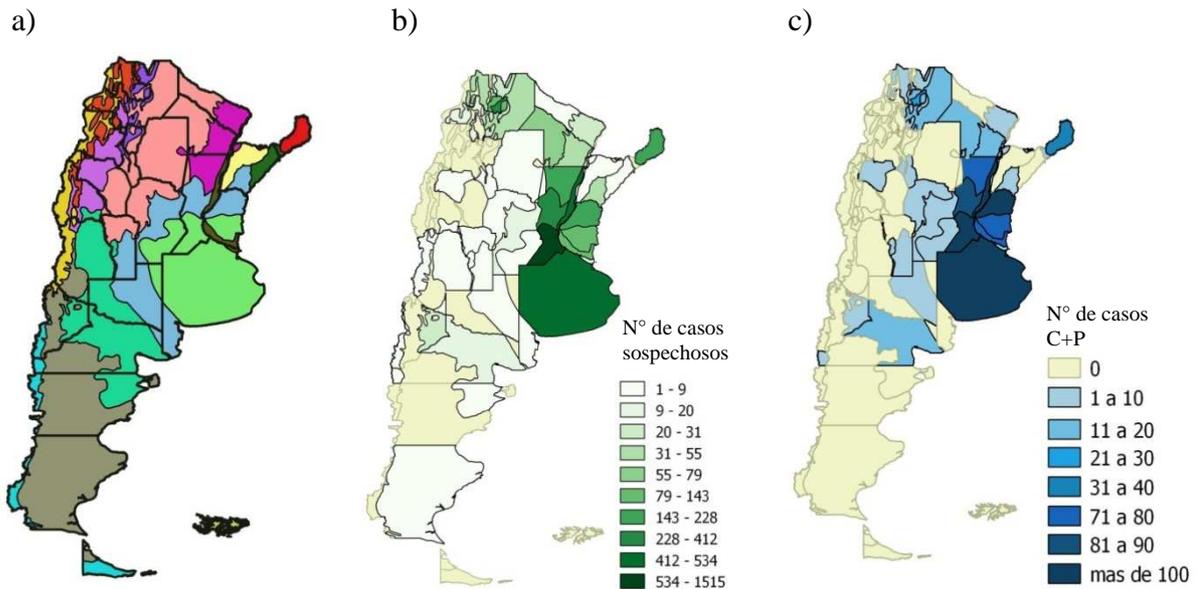


**Figura 33.** Mapa de las regiones coloreadas según los padrones definidos. Se muestran en puntos los laboratorios de diagnóstico. Puntos amarillos: laboratorios que poseen sólo técnicas de tamizaje, puntos rojos: confirmación.

Como se puede ver en el mapa, los padrones de transmisión 2 y 3 se encuentran geográficamente agrupados, mientras que las dos regiones que se asemejarían al padrón 1 se encuentran como “islas”, geográficamente alejadas entre ellas y del resto de las regiones. Además, se observa que la mayoría de los laboratorios que hacen diagnóstico de confirmación de leptospirosis se encuentran en la zona azul del Padrón 2 y uno sólo en la zona del Padrón 3.

## 5.6. Ecorregiones versus provincias

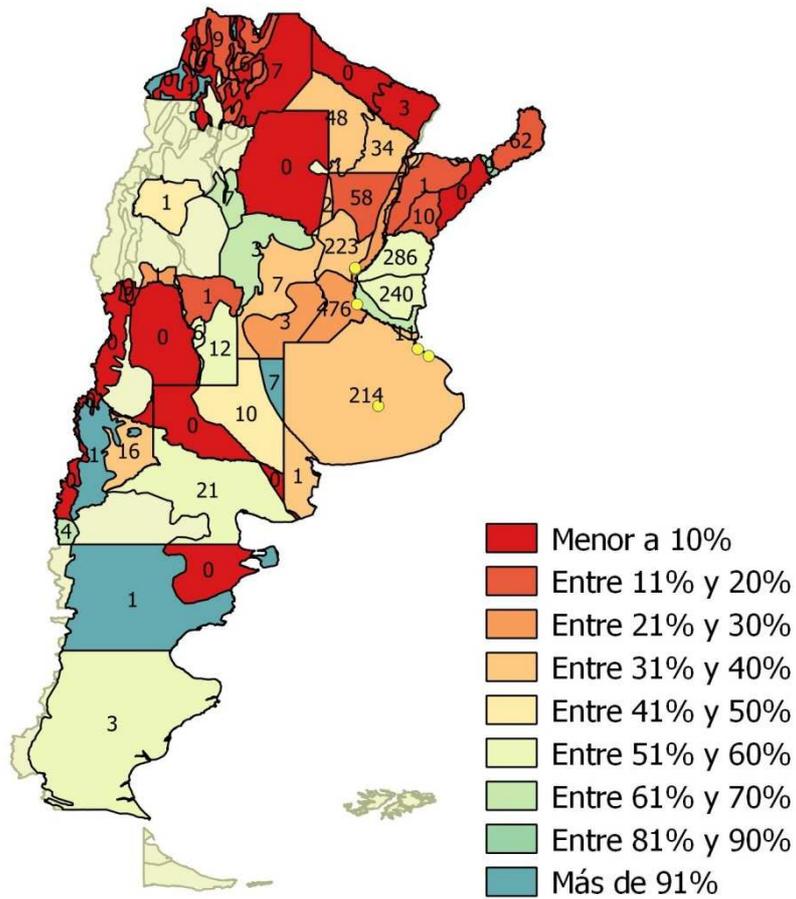
Se observó que de las ecorregiones inicialmente candidatas a poseer casos de leptospirosis pocas fueron las que efectivamente notificaron casos al SIVILA. Para realizar una comparación y detectar zonas “silenciosas” visualmente, se contrastaron tres mapas: el mapa de las provincias y ecorregiones, casos sospechosos y casos confirmados (Figura 34).



**Figura 34.** Mapas de Argentina según a) Provincias y ecorregiones. Las ecorregiones se muestran con colores diferentes mientras que los límites provinciales se denotan con línea gruesa. b) Casos sospechosos por región. d) Casos C+P por región.

En los mapas se observa que existen provincias que son atravesadas por más de una ecorregión, así como también existen ecorregiones compartidas con varias provincias. Se observa que no todas las regiones que pertenecen a la misma ecorregión tienen un comportamiento similar en cuanto a la epidemiología de leptospirosis, y que existen algunas zonas “silenciosas”, que no notificaron casos, a pesar de estar rodeadas por zonas endémicas con gran cantidad de casos notificados.

Para evaluar el funcionamiento del sistema de diagnóstico de leptospirosis en Argentina se construyó un mapa de notificación de leptospirosis, en base al porcentaje de casos cerrados en el total, tomando como casos cerrados a los confirmados y descartados (Figura 35). En general, las regiones con menor porcentaje de casos cerrados son las más alejadas a los laboratorios de confirmación. Sin embargo, se observa que en las regiones con más casos de leptospirosis y en donde están localizados los laboratorios de confirmación del diagnóstico, el porcentaje de casos con diagnóstico cerrado no supera el 40% de los casos. También se observa que en las regiones cuyo porcentaje de cierre de casos es mayor al 60%, los casos cerrados son escasos, menores a 7.



**Figura 35.** Regiones coloreadas según el porcentaje de casos cerrados en el total. Los puntos amarillos indican la localización de los laboratorios de confirmación. Las etiquetas de las regiones indican el número de casos cerrados de cada una.

## 6. DISCUSIÓN

Los primeros estudios de incidencia de leptospirosis se concentraron en las enfermedades profesionales relacionadas con los animales de granja, especialmente en países desarrollados (72). Luego, a medida que la importancia de la enfermedad en los países tropicales fue creciendo, se elaboraron directrices para el diagnóstico y control de la leptospirosis (73) y cuando éstos se hicieron más ampliamente disponibles, se reportaron numerosos estudios epidemiológicos de muchos países.

### 6.1. Leptospirosis relacionada al trabajo

En Nueva Zelanda, la mayoría de los casos de leptospirosis se dieron en trabajadores agrícolas que mantuvieron contacto con ganado y procesamiento de carne. Se observó además gran incidencia en trabajadores de granjas lecheras, y el personal destinado a los cuidados de bosques (74). Sin embargo, los autores indicaron que en los últimos años hubo un cambio en la epidemiología de la leptospirosis. Aunque algunos casos continúan concentrados entre los grupos con alto riesgo descritos previamente, en particular trabajadores agrícolas, el predominio de estos grupos cayeron. Del mismo modo, la incidencia de leptospirosis se redujo en la mayoría de las zonas con industria de la ganadería lechera (74). Este descenso de incidencia se observó también en Reunion Island, relacionado probablemente a las medidas de prevención individual y colectiva, un incremento general en las normas de higiene y el desarrollo del sector terciario (75). En Dinamarca, la exposición laboral está relacionada al a los criaderos de pescado, los cuales constituyen un entorno atractivo para las ratas. Agricultores y trabajadores del alcantarillado representan las otras exposiciones importantes relacionadas con el trabajo, como se ha informado también en Alemania e Irlanda (76,77).

### 6.2. Leptospirosis relacionada a viajes

En algunos países, la leptospirosis recreativa se ha tornado común, como la relacionada a los deportes acuáticos y actividades en la naturaleza. Por ejemplo en Dinamarca, si bien la exposición relacionada con el trabajo comprende la mayor parte de los casos, ha disminuido en los últimos años en parte debido al aumento en la exposición relacionada con los viajes (78). En general en Europa, las últimas investigaciones sugieren este cambio en la epidemiología de la transmisión de la

leptospirosis debido al aumento de los viajes y la migración humana a escala global (79). Aunque estudios previos han ofrecido una visión en la transmisión intra-nacional e intra-regional, pocos han analizado la transmisión a través de las fronteras internacionales. Junto con la exposición regional, ambiental y ocupacional, los viajes internacionales constituyen en la actualidad uno de los principales factores de riesgo independientes para la adquisición de la enfermedad (79,80). A pesar del aumento en las enfermedades asociadas a los viajes, la contribución global de leptospirosis diagnosticada a los casos de enfermedad febril en los viajeros que regresan es del orden del 2,4%, ubicándose luego de la malaria y fiebre entérica (81). Esta discrepancia podría ser debido a la falta de sospecha clínica entre los médicos del país de origen por desconocimiento de la enfermedad, falta de métodos de diagnóstico o inexactitud del mismo por poseer otros serovares en el panel de la MAT.

### **6.3. Leptospirosis comunitaria**

Los determinantes de casos comunitarios son los relacionados al lugar de vivienda y al ambiente.

Desvars y colaboradores (2011), demostraron que la combinación de tres parámetros meteorológicos (lluvia, temperatura media y radiación solar) podría afectar el número de casos humanos de leptospirosis (75). El estudio mostró que en Reunion Island existe un vínculo entre los casos mensuales de leptospirosis con la precipitación acumulada 2 meses antes, y la temperatura media y radiación solar del mes considerado. Si bien los casos de leptospirosis se registraron durante todo el año, las epidemias mostraron estacionalidad ya que se produjeron principalmente durante la época de lluvias, entre febrero y mayo (75).

El período de retraso de 1-2 meses entre las fuertes lluvias y los casos es coherente con el tiempo de tierra inundada y la supervivencia organismo (de 1 a 2 meses) y un promedio período de incubación de leptospirosis de 1 a 3 semanas. En Trinidad y Tobago se observó también un retraso de 1-2 meses entre el inicio de la temporada de lluvias fuertes y el número máximo de casos, y se encontró una débil asociación positiva entre el número de casos y la cantidad de precipitaciones se registran cada mes (82).

En India, durante los últimos años se observó un aumento de casos, posiblemente como resultado de una mayor conciencia de esta enfermedad (83). Las inundaciones por

grandes precipitaciones son frecuentes fundamentalmente en el mes de agosto en ciudades como Punjab, Bihar y Himachal Pradesh, al norte del país, donde una gran parte de la población depende de la forma de vida agraria. El íntimo contacto con animales, entrada sin protección a los campos anegados, y bañarse en los estanques comunitarios contaminados son parte de la vida rural en el norte de toda la India (83).

En Vietnam y otros países de la región como Laos, Camboya y Tailandia, la leptospirosis es endémica, con picos de incidencia estacionales durante la temporada de lluvias (84,85). Se ha sugerido que, en Vietnam los casos están implicados con mayor frecuencia al trabajo de campo y contacto más íntimo con los animales, aunque la presentación estacional puede ser un resultado de una combinación de aumento de la exposición durante las lluvias con mayor número de roedores en épocas de verano (84). En Tailandia se observó un patrón estacional de leptospirosis que corresponde a la época de lluvias, registrándose los mayores picos de casos incidentes junto con los picos en la precipitación y la temperatura (85). Este problema se vio incrementado en las áreas rurales (86). Sin embargo, en un estudio reciente realizado por Suwanpakdee y colaboradores (2015) indicó que si bien la ocurrencia de lluvias y los casos de leptospirosis están relacionados, el patrón y la fuerza de esta asociación no fueron consistentes. La inundación fue un fuerte factor de riesgo para la leptospirosis en 2010 y 2011, mientras que fue un factor protector en 2012. Por otra parte, dicha asociación disminuyó después del ajuste por el número de búfalos en el modelo de regresión final. Los autores concluyeron que el alto riesgo de infección por leptospirosis pudo relacionarse con el hecho de que en los agricultores pasan varias horas en el trabajo de la tierra mojada y embarrada en la proximidad de los posibles reservorios tales como roedores, ganado y animales domésticos. De hecho, muchas actividades de agricultura se llevan a cabo durante la temporada de lluvias e inundaciones, lo que puede crear la falsa impresión de un directa asociación entre las inundaciones y las enfermedades (87). Además, lo que puede influir en la infección por la exposición a inundaciones es el tiempo de contacto con el agua contaminada, la higiene y equipo de protección personal para evitar el contacto patógeno, o el nivel socioeconómicos. En cuanto el patógeno, grandes volúmenes de agua durante las inundaciones pueden llevar a un efecto de dilución, reduciendo los niveles por debajo de la dosis infecciosa de *Leptospira*, o bien puede variar la virulencia de los serovares circulantes (87).

La enfermedad también está relacionada a las zonas con malas condiciones sanitarias, que afecta principalmente a las periferias urbanas donde las situaciones de riesgo asociadas a menudo con casos fueron el contacto previo con barro o inundaciones, presencia local de roedores, basura o desechos. Esto se observó, por ejemplo, en la ciudad brasilera de Belém observaron que la prevalencia de casos fue mayor en las regiones sin condiciones de infraestructura sanitaria adecuada y que las poblaciones asentadas a lo largo de ríos, aguas residuales no tratadas y propensas a inundaciones, están más expuestos a la infección por *Leptospira* (88). Por otro lado, en Río de Janeiro se llevó a cabo un estudio para investigar el contexto ambiental del brote de leptospirosis en el verano de 1996. Los resultados mostraron que las mayores tasas de incidencia de leptospirosis ocurrieron en áreas sujetas a inundaciones y regiones alrededor de las zonas de acumulación de basura (89). Además, Barcellos y Sabroza (2001) mostraron que, en esa ciudad, durante los períodos secos de alta concentraciones de *Leptospira* en el suelo, los casos se limitan a unos pocos metros alrededor de las fuentes de acumulación de residuos. Mientras que durante las inundaciones, las bacterias pueden llegar a zonas distantes aumentando la posibilidad de contacto con toda la población (90). El proceso de ocupación desordenada que ocurrió en las últimas décadas en muchos países del mundo, con la construcción de viviendas en las zonas bajas y aledañas a cuencas de ríos o arroyos, con la clara degradación del espacio debido a que por lo general son zonas pobres de baja infraestructura y servicios, puede tornar a este tipo de lugares un escenario poco saludable, estableciéndola como una zona de riesgo para muchas enfermedades, entre ellas la leptospirosis. En los grandes centros urbanos, el rápido crecimiento de la población, la falta de saneamiento y la producción y recolección de basura inadecuada pueden proporcionar condiciones ambientales favorables para la reproducción de la población de roedores, principales reservorios de la enfermedad (89). En Jamaica también se observó esta situación, ya que mientras que las fuertes lluvias y las inundaciones han sido previamente asociado con brotes de leptospirosis, el almacenamiento incorrecto de agua para fines domésticos y una mala gestión de basuras parecerían ser factores de riesgo importantes (92).

#### **6.4. Leptospirosis en Argentina**

En Argentina un estudio realizado por Vanasco y colaboradores (2008) con muestras de los años 1999 al 2005, mostró que la mayor cantidad de casos ocurrieron

durante los meses cálidos y lluviosos, en concordancia con la mayoría de los países (93). En este estudio se reportaron 182 casos de leptospirosis en el período de tiempo estudiado, aunque esta incidencia estaría subestimada debido a que se trabajó con muestras sólo recibidas en el INER “Dr. E. Coni”. Además, los investigadores demostraron que a pesar de que las actividades asociadas con el trabajo rural continuaban siendo importante riesgo de leptospirosis, el contacto extendido con inundaciones emergió como el factor de riesgo más importante (93). Luego, en el año 2007, Pappas y colaboradores ubicaron al país en el puesto 19 de países del mundo con más incidencia, indicando que la misma era de 9,5 casos por millón de habitantes, aunque basado en un reporte epidemiológico del Ministerio de Salud de la Nación del año 2002 (94).

Con un 90% de su población concentrada en centros urbanos según el Censo Nacional 2010, Argentina sigue la misma tendencia a la urbanización antedicha. Por ejemplo, Buenos Aires y su área metropolitana concentran aproximadamente el 32% de la población del país. Como en otras grandes ciudades, en este conglomerado urbano la infraestructura básica para el suministro de agua, saneamiento y drenaje urbano tuvo su gran impulso histórico hasta la mitad del siglo pasado, cuando la población era sensiblemente menor (95).

El proceso intenso de migraciones internas concomitante a la descomposición de la economía rural en el interior del país simultáneamente a la industrialización y desde los países limítrofes como Paraguay y Bolivia a Argentina, provocó un movimiento de personas a las grandes ciudades mucho mayor a la disponibilidad de viviendas y espacio urbanizado, lo que llevó al origen de la “villas miserias” (96). Las mismas se definen como asentamientos ilegales de familias en tierras fiscales y en algunos casos de terceros particulares, habitando en construcciones que no cumplen normas mínimas edilicias o de habitabilidad e higiene, compatible con la vida urbana, configurando un alto grado de hacinamiento poblacional y familiar, por lo general en tierras no habitables como laderas de ríos (97). Sin embargo, la permanencia y crecimiento de dichos asentamientos fue cada vez mayor, acompañados por malas políticas sociales y económicas (97). Estos tipos de asentamientos en situación de precariedad, al igual que en otros países del mundo, están asociados a condiciones de vida insalubres. En estos lugares, por ejemplo, la vida ocurre en medio de desechos humanos e industriales con la

presencia de basurales a cielo abierto, lo que produce grandes riesgos para los residentes por las enfermedades y contaminaciones (96).

En concordancia con lo antedicho, en este trabajo se observó que la mayor cantidad de casos de leptospirosis ocurrieron en aquellas zonas que son propicias a sufrir inundaciones, de acuerdo a la literatura, pero además son las regiones en las que se concentran las ciudades más grandes del país.

#### **6.4.1. Vigilancia y laboratorio**

En el presente trabajo, el análisis de los datos de la vigilancia de leptospirosis en Argentina entre los años 2009 a 2014 arrojó que hubo una incidencia anual de casos de leptospirosis de 0,27 casos/100000 habitantes, siendo máxima en el año 2010 (0,48 casos/100000hab, y mínima en el año 2009 (0,11 casos/100000hab). Debe tenerse en cuenta que la incidencia calculada fue en base a la notificación de casos y no al diagnóstico real, es decir que se encuentra subestimada (98,99).

Las características de los casos de leptospirosis en cuanto a edad y sexo, son coincidentes con estudios anteriores en Argentina, y teniendo en cuenta que el riesgo de infección en el país está relacionado a las inundaciones por lluvias y a la actividad agrícola, es coherente que los hombres sean los más afectados por la enfermedad debido a que son quienes mayormente trabajan en campos y matarifes (93). Además, generalmente cuando ocurren inundaciones son los hombres quienes permanecen en los hogares, ayudan en la mudanza de muebles y objetos de los hogares afectados, o realizan las tareas posteriores de limpieza, aumentando así el tiempo de contacto con el agua contaminada y por ende sus chances de contraer la enfermedad.

En cuanto a la vigilancia, se observó que los casos sospechosos representaron un gran porcentaje de la totalidad de casos (64,5%), lo que indicaría que existe algún tipo de problema ya sea en la obtención de la segunda muestra, el envío de las mismas para confirmación por MAT, o en la carga de los resultados al SIVILA. Esto se evidencia también tanto en el gráfico de barras año a año, en el cual se observa que el porcentaje de los casos sospechosos siempre fue mayor al resto, como en la serie de tiempo general. En esta se observa que los cuatro tipos de casos presentan una evolución similar, creciendo al máximo en los meses de verano al inicio de cada año. Los casos sospechosos siempre se mantienen por encima del resto, y parecería que los casos descartados son los que siguen la misma tendencia, indicando que muchos de los casos sospechosos podrían ser en realidad descartados. Sin embargo, a simple vista parecería

que la suma de los casos probables más confirmados (casos C+P) también presentarían una curva muy similar a la de los casos sospechosos. Luego, en el gráfico de barras se observa una tendencia al descenso de la proporción de los casos sospechosos en el total de casos, acompañado con un aumento de la proporción de los casos descartados, lo que podría indicar que año a año el sistema de vigilancia de leptospirosis funciona de manera más eficiente pudiendo cerrarse o completarse el diagnóstico de una mayor proporción de muestras. Con respecto a los casos probables, la misma fue considerablemente mayor el último año de estudio. Esto podría deberse a que a partir de ese año se reemplazó la técnica ELISA IgG por ELISA IgM, el cual como se mencionó anteriormente presenta mayor sensibilidad que el TR y el ELISA IgG y por ende más posibilidades de encontrar muestras positivas y casos probables.

Los gráficos de correlación entre las series de tiempo de los casos sospechosos, probables y descartados versus la de los casos confirmados, mostraron que el mayor índice de correlación se dio cuando el lag fue igual a cero, indicando que no existe retraso entre ellas sino que son coincidentes en el tiempo. Además, se observó que el mayor índice de correlación fue entre los casos sospechosos y confirmados, lo que es esperable debido a que si aumenta la sospecha o el volumen de muestras para diagnóstico, habrá más casos confirmados. Sin embargo, se esperaría que la mayor correlación ocurra entre los casos probables y confirmados pero fue de menor orden que los sospechosos. Esto puede pensarse como un error de clasificación por parte de quien carga los resultados al sistema de notificación, clasificando como sospechosos a muestras que deberían ser casos probables debido a que tienen alguna técnica de tamizaje positiva. Por último, la correlación entre las series de descartados y confirmados fue mucho menor y el gráfico no fue simétrico en torno a cero como en los casos anteriores sino que presentó dos picos similares, indicando que la relación entre las series de tiempo de descartados con la de confirmados no es muy fuerte. Esto es esperable ya que, al aumentar o disminuir el flujo de muestras sospechosas aumentará o disminuirá el diagnóstico de descartados lo que explica que existe un grado de correlación. Sin embargo, entre todas las muestras inicialmente sospechosas siempre existe un porcentaje que será descartado, y que es independiente de la cantidad de confirmados.

#### 6.4.2. Padrões temporales

Al trabajar con datos de vigilancia de salud y no con fuentes de información primarias, se acarrea ciertos problemas inherentes a la misma como por ejemplo la calidad defectuosa de los datos, pérdida de información o carga incompleta (99). Aun así, con los datos obtenidos a través del SIVILA fue posible construir series de tiempo mediante la suma de casos confirmados con los probables, y realizar la descomposición según los componentes estacionalidad, tendencia y residuos, estimar cada una de la series según un modelo de factores; e identificar tres padrones diferentes de transmisión de la leptospirosis en Argentina.

El padrón de transmisión que más influyó en la construcción del Factor 1 fue el padrón número 3. El mismo fue compartido por la región norte de la provincia de Entre Ríos (n° 58), y centro-norte de Santa Fe (n° 69, 70 y 71). Estas regiones comprenden parte de las ecorregiones Chaco húmedo y Espinal, sugiriendo que el resto de regiones comprendidas en estas dos deberían presentar casos de leptospirosis siguiendo este padrón, y sin embargo no lo hacen. Especialmente, la región este de las provincias de Chaco y Formosa, pertenecientes a Chaco húmedo, en donde existen óptimas condiciones climáticas para el desarrollo de leptospirosis, mientras que las regiones restantes del Espinal como centro de Córdoba, sur de San Luis y norte de La Pampa presentan un clima ligeramente más frío (templado de transición), por lo que puede diferir al padrón 3.

El padrón 2 comprende fundamentalmente a la ecorregión Pampa en su totalidad, con excepción del sur de Córdoba y una pequeña fracción del norte de La Pampa. Debido a que el clima es el mismo (templado pampeano), sería de esperar que estas dos regiones presenten más casos que los que actualmente notifican.

Por último, el padrón 1 es compartido por dos regiones, las número 5 y 22, la primera perteneciente a la provincia de Misiones y ecorregión Selva Paranaense, mientras que la 22 pertenece a la provincia de Jujuy y ecorregión de Chaco Seco. Al observar las características de estas ecorregiones, ambos son de clima subtropical, el primero sin estación seca mientras que el segundo del tipo serrano. Con respecto a las lluvias, en ambas regiones son superiores a los 1000 mm anuales, aunque en la número 5 son más abundantes y durante todo el año mientras que en la 22 se concentran en los meses de verano. Las temperaturas son elevadas en ambos lugares, con una media de 25 grados. Por lo tanto, toda la región del norte es propensa a seguir un padrón similar al 1

(al este y al oeste), mientras que se esperaría que la región central lo haga similar al padrón 3. Sin embargo la mayoría de las provincias no notifican casos al SIVILA o presentan escasa notificación, ya sea porque no existe sospecha de leptospirosis o porque los casos no son cargados al sistema de notificación.

Se observó además que el Factor 1 no fue capaz de explicar picos epidémicos en algunas regiones. Sin embargo, se demostró que hubo ciertas inundaciones que influyeron en la transmisión de la enfermedad, como por ejemplo las de enero del año 2010 en Entre Ríos se ve reflejada en los picos de las regiones 58, 59 y 60. También se observan los picos durante las inundaciones en Buenos Aires (región 49), ocurridas entre diciembre de 2009 a febrero de 2010, agosto a noviembre de 2012 y septiembre de 2014. En cuanto a Santa Fe, regiones 69, 70 y 72, se observa un pico en las 70 y 72 coincidente con la inundación de enero de 2010. Por último, también es coincidente el pico no explicado en la región 22, que corresponde a la provincia de Jujuy, en la que ocurrió una inundación por lluvias en enero de 2013.

#### **6.4.3. Ecorregiones versus provincias**

La descomposición de las series de tiempo de acuerdo a sus componentes estacionalidad, tendencia y residuos, arrojó un resultado en el cual, en general, el componente estacionalidad fue el más fuerte, indicando que la influencia del clima es importante en la transmisión de leptospirosis. Sin embargo, si bien se observó que regiones próximas compartirían un comportamiento similar en cuanto a este componente, no se encontró una característica en común que permita agrupar las regiones parecidas según el clima. Por lo tanto, se continuó el análisis buscando explicar la transmisión de leptospirosis mediante un modelo de factores, el cual también mostró que regiones próximas comparten un comportamiento similar, además de observarse la existencia de dos regiones “islas”, distanciadas entre sí con un padrón común. Esto indicaría la posibilidad de que existan zonas silenciosas no solo entre ellas sino también entre ellas y el resto de las zonas que notifican casos, que posiblemente no sólo no notifiquen casos sino que puede no haber búsqueda o sospecha de los mismos. Por lo tanto como último análisis se realizó una evaluación de la RNLL, comparando la proporción de los casos cerrados (con diagnóstico completo) en el total de casos notificados, esto es casos confirmados o descartados.

Debe tenerse en cuenta que el diagnóstico de leptospirosis requiere muchas veces del envío de dos muestras, con al menos siete días de diferencia, al laboratorio de

confirmación para cerrar el caso como confirmado o descartado. Esta dificultad hace que muchas veces no se termine el diagnóstico, y que el caso quede como probable o sospechoso. En el presente trabajo se observó que aquellas regiones que presentaron menos del 10% de casos confirmados y descartados en el total fueron aquellas que se encontraron más lejanas de los laboratorios que confirman, indicando que muchas segundas muestras no son buscadas por el personal médico, no son enviadas al laboratorio de confirmación, o bien no se carga el resultado final en SIVILA. Se observó además que contrario a lo esperado, las regiones que cuentan con algún laboratorio de confirmación no son las que más proporción de casos confirmados y descartados tuvieron, aunque sí se observa que son las regiones que más casos notifican, lo que puede deberse a pertenecer a una zona de riesgo de leptospirosis o puede existir más búsqueda de casos por contar con este tipo de laboratorios. Existen algunas regiones con gran porcentaje de cierre de casos, mayor a 91%, sin embargo son regiones con muy poca sospecha de casos, por lo que se facilita el envío de muestras.

Por otro lado, el gran porcentaje de casos inconclusos podría también explicarse por diferentes situaciones en las que el paciente no vuelve al centro de salud para la obtención de la segunda muestra. Por ejemplo, aquellos casos que la enfermedad cesa o mejora, existe un diagnóstico confirmado para otra enfermedad, o fallece.

## 6.5. Métodos

En el presente trabajo se utilizaron diferentes métodos de análisis espacial. Este tipo de estudios permite comprender mejor la etiología de la enfermedad mediante el análisis de mapas e identificar patrones, como en el presente estudio, e identificar zonas de alto riesgo (54). Junto con los recursos web, la tecnología SIG ofrece oportunidades para analizar datos geospaciales complejos, y presentarlos en un formato amigable a quienes toman las decisiones en salud pública de una manera más sencilla y entendible (100).

Una de las características más potentes de un SIG es la capacidad de superponer varias capas de mapas. Cuando varios datos geográficos se almacenan en un sistema de coordenadas común, muchas capas de mapa se pueden ver de forma simultánea, lo que permite al usuario buscar a través del conjunto de mapas con el fin de comprender mejor las relaciones espaciales entre las características de las diferentes capas (53). En el presente trabajo se superpusieron capas de diferentes polígonos para generar áreas

ecológicamente homogéneas. De esta manera se evaluaron los sistemas de vigilancia de las provincias, comparando los datos de aquellas regiones que pertenecían a la misma ecorregión pero diferente provincia. En este caso se esperaría que la distribución de casos sea parecida. Aunque se debe tener en cuenta que cuando se aplica a los brotes de enfermedades infecciosas, la calidad de datos de la enfermedad es importante, ya que la aparente detección de más enfermos puede indicar simplemente zonas con mayor registro de datos (54).

El SIG es una herramienta importante para la identificación, localización, seguimiento y monitoreo de las poblaciones. Crea condiciones para evaluar la necesidad de descentralización del tratamiento, muestra donde la población está más afectada, facilitando el trabajo de los profesionales, la distribución de drogas, las acciones de educación permanente y continua y la reasignación de los recursos humanos y físicos (101). Sin embargo, la evaluación del investigador es imprescindible, pues no existe mecanismo automático para la interpretación de los resultados construidos. En lo que se refiere a la difusión espacial y temporal de la enfermedad, las informaciones una vez localizadas, proporcionan elementos para construir la cadena explicativa de problemas territoriales y aumenta el poder de orientar acciones intersectoriales específicas creando subsidios para la toma de decisiones (102). Mediante el uso de esta tecnología, en el presente trabajo se detectaron algunas zonas “silenciosas”, que no notifican casos y que deberían hacerlo por pertenecer a zonas candidatas a poseer casos de leptospirosis, y por ser vecinas de zonas con las mismas características que si notifican. Esto puede deberse a que no se realiza búsqueda de casos, no se envían las muestras al laboratorio de confirmación, o no se notifica en el sistema por falta de recursos humanos o tecnológicos.

## 7. CONSIDERACIONES FINALES

En el presente trabajo se detectaron 3 padrones diferentes de transmisión de leptospirosis en Argentina, posiblemente influenciados por las condiciones climáticas como principal factor. De esta manera se observó que existen áreas de riesgo, que no repostan casos de leptospirosis, y sin embargo comparten características similares a áreas que si lo hacen, evidenciando que existe un problema ya sea con la búsqueda de casos o con la notificación.

Además, se observó que existe una gran proporción de casos no resueltos en todas las provincias, esto es, casos sospechosos o probables que no cuentan con diagnóstico de confirmación. Sería importante fomentar y facilitar sistemas de transporte de muestras a los laboratorios de confirmación de modo de completar el diagnóstico de la mayoría de los casos. Además, sería interesante aprovechar las herramientas informáticas y descartar automáticamente un caso cuando se confirma el de alguna otra enfermedad sospechada y emitir un alerta de pacientes fallecidos de manera de saber que ese caso no podrá ser cerrado, en caso de que sea sospechoso o probable.

La leptospirosis es un importante problema de salud pública, especialmente en los países en desarrollo y en épocas de grandes lluvias. Es importante que se continúe trabajando e investigando la transmisión de la misma, para realizar tareas de prevención, capacitación del personal de salud y control de la enfermedad, fundamentalmente en aquellas regiones que presentan las condiciones para el desarrollo de la misma.

## 8. REFERENCIAS:

1. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(5):527-38.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(12):757-71.
3. Levett PN. Systematics of Leptospiraceae. En: Adler B, editor. *Leptospira and Leptospirosis* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citado 13 de marzo de 2015]. p. 11-20. Recuperado a partir de: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45059-8\\_2](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45059-8_2)
4. World Health Organization, International Leptospirosis Society. Report of the second meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. 2011 [citado 28 de marzo de 2015]; Recuperado a partir de: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44588>
5. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):494-501.
6. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect.* 2000;2(10):1265-76.
7. Faine S. *Leptospira and leptospirosis.* 1994;353 pp.
8. Cerqueira GM, Picardeau M. A century of *Leptospira* strain typing. *Infect Genet Evol.* 2009;9(5):760-8.
9. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira and leptospirosis.* *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):287-96.
10. Rojas P, Monahan AM, Schuller S, Miller IS, Markey BK, Nally JE. Detection and quantification of leptospires in urine of dogs: a maintenance host for the zoonotic disease leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2010;29(10):1305-9.
11. Babudieri B. Animal Reservoirs of Leptospires. *Ann N Y Acad Sci.* 1958;70(3):393-413.
12. Terpstra WJ, World Health Organization, International Leptospirosis Society, editores. *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control.* Geneva: World Health Organization; 2003. 109 p.

13. McBride AJA, Athanzio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(5):376-86.
14. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci.* 2008;33(4):557-69.
15. Maciel EAP, de Carvalho ALF, Nascimento SF, de Matos RB, Gouveia EL, Reis MG, et al. Household Transmission of *Leptospira* Infection in Urban Slum Communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(1):e154.
16. Barcellos C, Lammerhirt CB, Almeida MAB de, Santos E dos. Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(5):1283-92.
17. Adler B. *Leptospira and Leptospirosis.* Springer; 2014. 295 p.
18. Abela-Ridder B, Sikkema R, Hartskeerl RA. Estimating the burden of human leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:S5-7.
19. Alonso-Andicoberry C, García-Peña FJ, Ortega-Mora LM. Epidemiología, diagnóstico y control de la leptospirosis bovina (Revisión). *Invest Agr Prod Sanid Anim.* 2001;16:205-25.
20. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(10):631-8.
21. Adler B. History of Leptospirosis and *Leptospira*. En: Adler B, editor. *Leptospira and Leptospirosis* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citado 13 de marzo de 2015]. p. 1-9. Recuperado a partir de: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45059-8\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45059-8_1)
22. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD, Riley LW, Group SLS, et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet.* 1999;354(9181):820-5.
23. Vanasco NB, Sequeira G, Fontana D, L M, Fusco S, Sequeira MD, et al. Description of a leptospirosis outbreak in the city of Santa Fe, Argentina, March-April 1998. *Rev Panam Salud Pública.* 2000;7(1):35-40.
24. Molineri A, Signorini ML, Pérez L, Tarabla HD. Zoonoses in rural veterinarians in the central region of Argentina. *Aust J Rural Health.* 2013;21(5):285-90.

25. Draghi MG, Brihuega B, Benítez D, Sala JM, Biotti GM, Pereyra M, et al. Brote de leptospirosis en terneros en recría en la provincia de Corrientes, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43:42-4.
26. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):296-326.
27. Limmathurotsakul D, Turner EL, Wuthiekanun V, Thaipadungpanit J, Suputtamongkol Y, Chierakul W, et al. Fool's Gold: Why Imperfect Reference Tests Are Undermining the Evaluation of Novel Diagnostics: A Reevaluation of 5 Diagnostic Tests for Leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(3):322-31.
28. Céspedes Z M, Glenny A M, Felices A V, Balda J L, Suárez M V. Prueba de Elisa indirecta para la detección de anticuerpos IgM para el diagnóstico de Leptospirosis humana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(1):24-7.
29. Vanasco NB, Schmeling MF, Chiani Y, Lottersberger J, Tarabla HD. Diagnóstico de leptospirosis humana: evaluación de la aglutinación macroscópica en diferentes etapas de la enfermedad. *Salud Pública México.* 2012;54(5):530-6.
30. Simil E, Lottersberger J, Vanasco NB. Evaluación de desempeño de un test de ELISA desarrollado por el grupo ANLIS–UNL. *FABICIB.* 2014;17:42-50.
31. | Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud [Internet]. [citado 1 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.anlis.gov.ar/iner/>
32. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/SNVS/C2/evaluacionLocal1.html>
33. Dirección de Epidemiología de la Nación. Tutorial de Manejo del Software de Notificación [Internet]. 2010 [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/tutorial\\_de\\_manejo\\_para\\_nodos\\_de\\_notificacion\\_\\_y\\_consulta.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/tutorial_de_manejo_para_nodos_de_notificacion__y_consulta.pdf)
34. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) NU. Diagnóstico sociodemográfico de los pueblos indígenas de la Argentina. Santiago de Chile: CEPAL; 2012. 194 p.
35. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la Republica Argentina [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.indec.mecon.ar/>

36. Datos sobre la Argentina [Internet]. [citado 4 de agosto de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.argentinaturistica.com/datosargen.htm>
37. Argentina - Geografía y Clima de la Argentina [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.argentina.gob.ar/pais/57-geografia-y-clima.php>
38. Fernández Garcete JJ. Módulo geomático para la integración y el análisis espacio-temporal de casos en brotes epidémicos [Internet]. [Córdoba, Argentina]: Universidad Nacional de Córdoba; 2013 [citado 31 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.famaf.unc.edu.ar/wp-content/uploads/2014/04/18-Gulich-Fernandez.pdf>
39. Burkart R, Bárbaro NO, Sánchez RO, Gómez DA. Eco-regiones de la Argentina [Internet]. 1999 [citado 2 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: [http://www.sib.gov.ar/archivos/Eco-Regiones\\_de\\_la\\_Argentina.pdf](http://www.sib.gov.ar/archivos/Eco-Regiones_de_la_Argentina.pdf)
40. Clima cálido [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: [http://elbibliote.com/resources/Temas/paises/088\\_088\\_argentina\\_clima\\_calido.pdf](http://elbibliote.com/resources/Temas/paises/088_088_argentina_clima_calido.pdf)
41. Rubí Bianchi A, Cravero S. Atlas Climático Digital de la Argentina [Internet]. 2010 [citado 28 de marzo de 2015]. 57 p. Recuperado a partir de: [http://inta.gob.ar/documentos/atlas-climatico-digital-de-la-republica-argentina-1/at\\_multi\\_download/file/texto%20Atlas%20Clim%C3%A1tico%20Digital%20de%20la%20Argentina%20110610\\_2.pdf](http://inta.gob.ar/documentos/atlas-climatico-digital-de-la-republica-argentina-1/at_multi_download/file/texto%20Atlas%20Clim%C3%A1tico%20Digital%20de%20la%20Argentina%20110610_2.pdf)
42. Clima Posadas (Argentina) - Posadas - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Posadas#/media/File:Clima\\_Posadas\\_\(Argentina\).PNG](http://es.wikipedia.org/wiki/Posadas#/media/File:Clima_Posadas_(Argentina).PNG)
43. Clima Santiago del Estero (Argentina) - Ciudad de Santiago del Estero - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad\\_de\\_Santiago\\_del\\_Estero#/media/File:Clima\\_Santiago\\_del\\_Estero\\_\(Argentina\).PNG](http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad_de_Santiago_del_Estero#/media/File:Clima_Santiago_del_Estero_(Argentina).PNG)
44. Clima Tucumán (Argentina) - San Miguel de Tucumán - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de:

- [http://es.wikipedia.org/wiki/San\\_Miguel\\_de\\_Tucum%C3%A1n#/media/File:Clima\\_Tucum%C3%A1n\\_\(Argentina\).PNG](http://es.wikipedia.org/wiki/San_Miguel_de_Tucum%C3%A1n#/media/File:Clima_Tucum%C3%A1n_(Argentina).PNG)
45. Clima Santa Fe (Argentina) - Ciudad de Santa Fe (Argentina) - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad\\_de\\_Santa\\_Fe\\_\(Argentina\)#/media/File:Clima\\_Santa\\_Fe\\_\(Argentina\).PNG](http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad_de_Santa_Fe_(Argentina)#/media/File:Clima_Santa_Fe_(Argentina).PNG)
  46. Clima: Curuzú Cuatiá - Climograma, Diagrama de temperatura, Tabla climática - Climate-Data.org [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: <http://es.climate-data.org/location/19862/>
  47. Clima de la Ciudad de Córdoba (Argentina) - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Clima\\_de\\_la\\_Ciudad\\_de\\_C%C3%B3rdoba\\_\(Argentina\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Clima_de_la_Ciudad_de_C%C3%B3rdoba_(Argentina))
  48. Clima: Necochea - Climograma, Diagrama de temperatura, Tabla climática - Climate-Data.org [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: <http://es.climate-data.org/location/19672/>
  49. Santa Rosa (La Pampa) – Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Santa\\_Rosa\\_\(La\\_Pampa\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/Santa_Rosa_(La_Pampa))
  50. Salta (cidade) – Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Salta\\_\(cidade\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/Salta_(cidade))
  51. Ciudad de San Juan - WIKI 2. Wikipedia Republished [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [https://es.wiki2.org/wiki/Ciudad\\_de\\_San\\_Juan](https://es.wiki2.org/wiki/Ciudad_de_San_Juan)
  52. Ciudad de Neuquén - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad\\_de\\_Neuqu%C3%A9n](http://es.wikipedia.org/wiki/Ciudad_de_Neuqu%C3%A9n)
  53. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. John Churchill; 1855. 216 p.
  54. Elliott P, Wartenberg D. Spatial Epidemiology: Current Approaches and Future Challenges. Environ Health Perspect. junio de 2004;112(9):998-1006.

55. Barcellos C, Buzai GD. La dimensión espacial de las desigualdades sociales en salud: aspectos de su evolución conceptual y metodológica. *Dep Cienc Soc Univ Nac Luján Anu Div Geogr.* 2006;275-92.
56. Lloyd C. *Spatial Data Analysis: An Introduction for GIS Users.* Oxford University Press; 2010. 220 p.
57. Dirección Provincial de Ordenamiento Urbano y Territorial S de U y V, Ministerio de Infraestructura de la provincia de Buenos Aires. *Sistemas de Información Geográfica para el ordenamiento territorial [Internet].* [citado 3 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.mosp.gba.gov.ar/sitios/urbanoter/sig/Manual\\_SIG\\_UT.pdf](http://www.mosp.gba.gov.ar/sitios/urbanoter/sig/Manual_SIG_UT.pdf)
58. Vine MF, Degnan D, Hanchette C. Geographic information systems: their use in environmental epidemiologic research. *Environ Health Perspect.* 1997;105(6):598-605.
59. Barcellos C, Santos SM. Colocando dados no mapa: a escolha da unidade espacial de agregação e integração de bases de dados em saúde e ambiente através do geoprocessamento. *Inf Epidemiológico Sus.* 1997;6(1):21-9.
60. Dirección de Epidemiología de la Nación. *Leptospirosis: Normativa y Tutorial Para La Vigilancia [Internet].* 2013 [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/15-08-2014-leptospirosis-tutorial-definiciones-caso-guia-normas-mayo-2013.pdf>
61. BASE DE DATOS GEOGRÁFICA | Instituto Geográfico Nacional [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ign.gov.ar/sig>
62. Censo 2010 Argentina [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>
63. R Development Core Team. R Development Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria;
64. Restrepo LF, González J. De Pearson a Spearman. *Rev Colomb Cienc Pecu.* 2007;20(2):183-92.
65. Box GEP, Jenkins GM, Bacon DW. *Models for Forecasting Seasonal and Non-Seasonal Time Series.* 1967 jun.

66. Gras JA. Diseños de series temporales: técnicas de análisis. Edicions Universitat Barcelona; 2001. 444 p.
67. Melbourne's Weather and Cross Correlations | R-bloggers [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.r-bloggers.com/melbournes-weather-and-cross-correlations/>
68. Cleveland RB, Cleveland WS, McRae JE, Terpenning I. STL: A seasonal-trend decomposition procedure based on loess. *J Off Stat.* 1990;6(1):3-73.
69. Seasonal Trend Decomposition in R | R-bloggers [Internet]. [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.r-bloggers.com/seasonal-trend-decomposition-in-r/>
70. Gilbert PD, Meijer E. Time series factor analysis with an application to measuring money [Internet]. Rijksuniversiteit Groningen; 2005 [citado 28 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://som.eldoc.ub.rug.nl/FILES/reports/themeF/2005/05F10/05F10.pdf>
71. López CP. Minería de datos: técnicas y herramientas. Editorial Paraninfo; 2007. 804 p.
72. Alston JCBJM. Leptospirosis in Man and Animals. E. & S. Livingstone; 1958. 380 p.
73. Guidelines for the control of leptospirosis. *WHO Offset Publ.* 1982;(67):1-171.
74. Thornley CN, Baker MG, Weinstein P, Maas EW. Changing epidemiology of human leptospirosis in New Zealand. *Epidemiol Infect.* 2002;128(1):29-36.
75. Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of Human Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and Its Association with Meteorological Data. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e20377.
76. Jansen A, Schöneberg I, Frank C, Alpers K, Schneider T, Stark K. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1048-54.
77. Garvey P, Connell J, O'flanagan D, McKEOWN P. Leptospirosis in Ireland: annual incidence and exposures associated with infection. *Epidemiol Infect.* 2014;142(04):847-55.
78. Van Alphen L, Kunoe AL, Ceper T, Kähler J, Kjelsø C, Ethelberg S, et al. Trends in human leptospirosis in denmark, 1980 to 2012. *Eurosurveillance* [Internet]. 2015 [citado 1 de abril de 2015];20(4). Recuperado a partir de: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N04/art21019.pdf>

79. Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A, Drancourt M, et al. Human leptospirosis: An emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37(2):77-83.
80. Bandara M, Ananda M, Wickramage K, Berger E, Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Glob Health*. 2014;10:61.
81. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, Schwartz E, Parola P, Castelli F, et al. Acute and Potentially Life-Threatening Tropical Diseases in Western Travelers—A GeoSentinel Multicenter Study, 1996–2011. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):397-404.
82. Mohan ARM, Cumberbatch A, Adesiyun AA, Chadee DD. Epidemiology of human leptospirosis in Trinidad and Tobago, 1996–2007: A retrospective study. *Acta Trop*. 2009;112(3):260-5.
83. Sethi S, Sharma N, Kakkar N, Taneja J, Chatterjee SS, Banga SS, et al. Increasing Trends of Leptospirosis in Northern India: A Clinico-Epidemiological Study. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 [citado 1 de abril de 2015];4(1). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797087/>
84. Loan HK, Van Cuong N, Takhampunya R, Kiet BT, Campbell J, Them LN, et al. How important are rats as vectors of leptospirosis in the Mekong Delta of Vietnam? *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. 2015;15(1):56-64.
85. Chadsuthi S, Modchang C, Lenbury Y, Iamsirithaworn S, Triampo W. Modeling seasonal leptospirosis transmission and its association with rainfall and temperature in Thailand using time-series and ARIMAX analyses. *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5(7):539-46.
86. Thipmontree W, Suputtamongkol Y, Tantibhedhyangkul W, Suttinont C, Wongswat E, Silpasakorn S. Human Leptospirosis Trends: Northeast Thailand, 2001–2012. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):8542-51.
87. Suwanpakdee S, Kaewkungwal J, White LJ, Asensio N, Ratanakorn P, Singhasivanon P, et al. Spatio-temporal patterns of leptospirosis in Thailand: is flooding a risk factor? *Epidemiol Infect*. 2015;FirstView:1-10.
88. Soares TSM, Latorre M do RD de O, Laporta GZ, Buzzar MR. Spatial and seasonal analysis on leptospirosis in the municipality of São Paulo, Southeastern Brazil, 1998 to 2006. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(2):283-91.

89. Guimarães RM, Cruz OG, Parreira VG, Mazoto ML, Vieira JD, Asmus CIRF. Análise temporal da relação entre leptospirose e ocorrência de inundações por chuvas no município do Rio de Janeiro, Brasil, 2007-2012. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014;19(9):3683-92.
90. Barcellos C, Sabroza PC. The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*. 2001;17:S59-67.
91. Lima RJ da S, Abreu EMN de, Ramos FL de P, Santos RD dos, Santos DD dos, Santos FAA dos, et al. Análise da distribuição espaço-temporal da leptospirose humana em Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2012;3(2):33-40.
92. Allwood P, Muñoz-Zanzi C, Chang M, Brown PD. Knowledge, perceptions, and environmental risk factors among Jamaican households with a history of leptospirosis. *J Infect Public Health*. 2014;7(4):314-22.
93. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005). *Acta Trop*. 2008;107(3):255-8.
94. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2008;12(4):351-7.
95. Bertoni JC. La problemática de las inundaciones urbanas: El caso de la cuenca Matanza-Riachuelo. Voces en el Fénix [Internet]. noviembre de 2012 [citado 31 de marzo de 2015];20. Recuperado a partir de: <http://www.vocesenelfenix.com/sites/default/files/pdf/bertoni.pdf>
96. Ursino SV. De los conventillos a las villas miserias y asentamientos: un continuo en el paisaje urbano de la Argentina. *Question*. 2012;1(34):68-81.
97. Crovara ME. Pobreza y estigma en una villa miseria argentina. *Política Cult*. 2004;(22):29-45.
98. Hartskeerl RA. Artículo Especial, International Leptospirosis Society: objectives and achievements. *Rev Cuba Med Trop*. 2005;57(1):7-10.
99. Martínez P, Ortega D, Salinas K. Evolución de la leptospirosis según el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional, Chile 2003-2009. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(6):648-54.

100. Croner CM. Public Health GIS and the Internet. *J Map Geogr Libr.* 2004;1(1):105-35.
101. Nardi, S. M., Paschoal, J. A. A., Pedro, H. S. P., Sichieri, E. P. Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações. 2013;72(3):205-11.
102. Hino P, Villa TCS, Sasaki CM, de Almeida Nogueira J, dos Santos CB. Geoprosesamiento aplicado en el área de salud. *Rev Lat-Am Enferm [Internet].* 2006 [citado 31 de julio de 2014];14(6). Recuperado a partir de: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n6/es\\_v14n6a16.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n6/es_v14n6a16.pdf)