

## LEPTOSPIROSIS HUMANA EN ARGENTINA: UN ESQUEMA DE ANÁLISIS, 2014

*Human Leptospirosis in Argentina: An Analysis Scheme, 2014*Paulina Jacob<sup>1</sup>, Yosena Chiani<sup>1</sup>, Ma. Fernanda Schmeling<sup>1</sup>, Noelia Landolt<sup>1</sup>, Nazarena Pujato<sup>1</sup>, Bibiana Vanasco<sup>1,2</sup>

**RESUMEN. INTRODUCCIÓN:** En general, sólo existen estimaciones sobre el número de casos de leptospirosis en las Américas. La fuente más común son los Ministerios de Salud, tanto nacionales como provinciales, que proporcionan datos útiles sobre tendencias de incidencia de la leptospirosis, identificación de brotes y efectos de intervenciones gubernamentales. **OBJETIVOS:** Conocer la incidencia de casos de leptospirosis detectados por laboratorio durante 2014 en Argentina y generar un esquema de análisis de bases de datos de diferentes organismos nacionales para que sea repetido y difundido anualmente. **MÉTODOS:** Se analizaron las bases de datos del Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), teniendo en cuenta los casos notificados en 2014, según la fecha de inicio de síntomas. **RESULTADOS:** La incidencia de casos confirmados de leptospirosis en 2014 fue de 0,32/100 000 habitantes, mayormente detectados en las provincias de Santa Fe, Buenos Aires y Entre Ríos. Los serogrupos circulantes más prevalentes fueron *Icterohaemorrhagiae*, *Sejroe* y *Canicola*. **CONCLUSIONES:** Se resalta la utilidad de este tipo de estudios, que incentivan la búsqueda de casos, notificación y vigilancia de la leptospirosis, tanto para mejorar el conocimiento de la incidencia de la enfermedad y su distribución como para orientar las acciones hacia los lugares de mayor riesgo del país.

**PALABRAS CLAVE:** Leptospirosis; Argentina; Epidemiología; Tendencia; Serogrupos

**ABSTRACT. INTRODUCTION:** In general, there are only estimates of the number of cases in the Americas. This data is commonly obtained by both national and provincial Ministries of Health which, despite data limitations, provide useful information on leptospirosis incidence trends, outbreak identification and effects of government interventions. **OBJECTIVES:** To know the incidence of leptospirosis cases detected by laboratory during 2014 in Argentina, and to generate an analysis scheme of databases from different national organisms to be repeated and diffused annually. **METHODS:** The SIVILA and INER databases were analyzed, taking into account the cases reported in 2014, according to the date of onset of symptoms. **RESULTS:** The incidence of confirmed leptospirosis cases in 2014 was 0.32/100 000 persons, mostly detected in Santa Fe, Buenos Aires and Entre Ríos provinces. The most prevalent circulating serogroups were *Icterohaemorrhagiae*, *Sejroe* and *Canicola*. **CONCLUSIONS:** These studies motivate the suspicion, notification and surveillance of leptospirosis and are useful both to improve the knowledge of the incidence of cases and their distribution, as well as to guide actions towards the most risky places in the country.

**KEY WORDS:** Leptospirosis; Argentina; Epidemiology; Trend; Serogroups

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. E. Coni" – Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán".

<sup>2</sup> Universidad Nacional del Litoral.

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Ninguna

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 23 de noviembre de 2016

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 7 de julio de 2017

**CORRESPONDENCIA A:** Paulina Jacob  
Correo electrónico: paujcb@gmail.com

Registro RENIS N° IS001298

**INTRODUCCIÓN**

La leptospirosis es una enfermedad bacteriana zoonótica. Se encuentra principalmente en poblaciones que habitan en países en desarrollo con climas tropicales, debido a las altas condiciones de humedad necesarias para la supervivencia de la bacteria<sup>1-3</sup>. La carga mundial de leptospirosis es significativa, de 5 a 14 casos por cada 100 000 habitantes<sup>4</sup>, y se estima que causa más de 1 millón de casos graves y aproximadamente 60 000 muertes al año<sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de la amplia distribución de la enfermedad, en el mundo es subdiagnosticada por los síntomas inespecíficos, las dificultades en su diagnóstico y porque en algunas regiones es una zoonosis desatendida y con una incidencia poco conocida<sup>1-3</sup>. Las limitaciones de los sistemas de vigilancia en los países tropicales de bajos ingresos probablemente

contribuyen a una subestimación de su carga.

La patología es compleja, ya que presenta múltiples modos de transmisión, amplia gama de huéspedes, una gran cantidad de serovares infectantes, manifestación clínica inespecífica y difícil diagnóstico<sup>2,3</sup>. Los principales factores de riesgo son las exposiciones relacionadas al agua, como las actividades acuáticas recreativas en los países desarrollados y las inundaciones y fuertes lluvias estacionales en los países tropicales<sup>6,7</sup>. Otros factores de riesgo incluyen las prácticas agrícolas, el contacto con los animales y la falta de saneamiento<sup>3,6</sup>. La enfermedad es estacional, con una incidencia máxima en verano u otoño en las regiones templadas, donde la temperatura es el factor limitante en la supervivencia de las leptospiras, y en épocas de lluvia en las regiones de clima cálido<sup>1</sup>. Por otro lado, los desastres y los fenómenos meteorológicos extremos son actualmente reconocidos como factores que aceleran el avance de las epidemias<sup>3,8</sup>. Además, la expansión de los barrios marginales urbanos en todo el mundo ha creado condiciones ideales para la propagación de ratas y otros roedores, principales transmisores de la enfermedad<sup>8,9</sup>.

Muchos autores coinciden en la escasez de datos sobre la vigilancia de la leptospirosis. Los desafíos adicionales en el caso de esta enfermedad incluyen: dificultades en su reconocimiento debido a la presentación similar a otras enfermedades diferenciales o incluso asintomática (sub-sospecha); dificultades en el diagnóstico y necesidad de dos muestras de suero pareadas para la confirmación de la enfermedad (subdiagnóstico); y, como consecuencia de ello, subnotificación a los sistemas de información oficiales<sup>3,5,10,11</sup>. El laboratorio constituye un actor fundamental en la vigilancia de la salud, posibilitando el alerta temprano ante distintos eventos, el conocimiento de la distribución espacial y temporal de agentes etiológicos y el seguimiento de casos en el tiempo. La información aportada por la vigilancia de laboratorio es de gran utilidad para comprender la situación de salud, orientar las acciones de control y prevención, evaluar el impacto de las intervenciones y posibilitar el seguimiento de los casos. De esta manera se mejora tanto la información disponible acerca de los procesos de salud-enfermedad-atención como la accesibilidad de la población al diagnóstico y tratamiento oportunos<sup>12</sup>.

En Argentina, la ley N° 15465 de "Régimen legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO)" fue sancionada en 1960 y reglamentada cuatro años después. Según ella, 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 anatómopatólogo que haya realizado exámenes que comprueben o permitan sospechar la enfermedad. El Ministerio de Salud de la Nación ha impulsado el fortalecimiento de la vigilancia de la salud a través de la implementación del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).

Notifican distintos tipos de establecimientos: centros de salud, puestos sanitarios, hospitales, centros privados y de prestaciones en salud, laboratorios, organización escolar, municipios, ONG, etc.<sup>13</sup>

La leptospirosis es una ENO de la categoría transmisible y del grupo de las zoonóticas. Las estrategias que se utilizan para su vigilancia son la clínica y laboratorio, a través de los módulos virtuales denominados C2 y Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) del SNVS, respectivamente<sup>14</sup>. La vigilancia a través del C2 implica la recolección sistemática de los casos que fueron atendidos y registrados por los médicos en los distintos efectores de salud. Los casos son traspasados por personal capacitado en una planilla (resumen de casos) conocida como "consolidado C2", que incluye también los datos de los libros de guardia y la información de los pacientes internados. Luego esta información es incorporada al sistema en los distintos nodos del módulo C2 del SNVS. Esto permite al nivel local, provincial y nacional conocer la magnitud de los problemas que han sido registrados y notificados por los diferentes efectores<sup>15</sup>. En cuanto a SIVILA, es una vigilancia complementaria a la clínica, ya que le provee especificidad al diagnóstico, descartando o confirmando casos sospechosos a través del laboratorio. El módulo permite notificar la información proveniente de todos los niveles de complejidad de los establecimientos, independientemente del grado de resolución técnica que posean. La modalidad de notificación por SIVILA debe ser individual y su periodicidad, inmediata ante la recepción de una muestra proveniente de un caso sospechoso<sup>13</sup>. La mayoría de los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis (RNLL) participan en la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis a través del SIVILA<sup>16</sup>. El flujo de carga en este sistema es similar al del diagnóstico: el laboratorio que recibe la muestra ingresa tanto la información del paciente como de las técnicas de tamizaje realizadas, clasificando el caso según el algoritmo de notificación de leptospirosis del Ministerio de Salud de la Nación<sup>17</sup>, y luego deriva el estudio al laboratorio de referencia, que confirma o descarta el diagnóstico. Si la carga o derivación del estudio por parte de los laboratorios descentralizados no se realiza (por falta de información en las fichas epidemiológicas, falta de personal, recursos, etc.), se producirán discrepancias entre las bases de datos del Ministerio de Salud de la Nación y las existentes en los laboratorios de referencia nacionales que realizan el diagnóstico confirmatorio.

El presente trabajo tuvo como objetivo conocer la incidencia de casos de leptospirosis detectados por laboratorio durante 2014 en Argentina. Además, se apuntó a generar un esquema de análisis de bases de datos de diferentes organismos nacionales para ser repetido y difundido anualmente.

## MÉTODOS

Se analizaron las bases de datos del SIVILA y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. E.

Coni". Sólo para construir el gráfico de tendencia de casos anuales, se utilizó la base de datos oficial C2 además del SIVILA, para la información de tendencia de los años anteriores a su creación (1998-2008). Luego, de 2009 a 2014, se utilizaron los datos extraídos del SIVILA para contextualizar la situación de 2014 y comparar con años anteriores.

Para combinar las bases de datos SIVILA-INER de 2014 y eliminar duplicados, se filtraron ambas bases teniendo en cuenta la fecha de inicio de síntomas (FIS) y se seleccionaron aquellas comprendidas entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. De SIVILA se extrajeron 1560 registros, entre los cuales —luego de una eliminación manual de duplicados— quedaron 1323. Hubo 105 registros con FIS desconocida, la cual se reemplazó por la de toma de muestra para no perderlos. Por otra parte, de la base de datos del INER se obtuvieron 672 registros de casos; de ellos, 30 no tenían FIS, con lo que se procedió de igual manera que anteriormente. Se combinaron manualmente ambas bases de datos para evitar dobles conteos, debido a que muchas muestras de la base de datos del INER estaban cargadas en SIVILA, y resultaron en total 1448 casos notificados.

Con esta información se realizó un análisis epidemiológico de la leptospirosis en Argentina en 2014, que evaluó la cantidad y distribución de los casos y serogrupos presumiblemente infectantes. Los mapas fueron construidos con el programa ArcGIS® (Esri), georreferenciando cada caso según su localidad de residencia. Argentina está constituida por 23 provincias y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), que a su vez comprenden 528 divisiones de segundo orden (378 departamentos, 135 partidos y 15 comunas). Para la construcción de los mapas se utilizaron las capas geográficas de provincias y departamentos, y se calcularon las tasas de casos confirmados por cada 100 000 habitantes. Luego, para observar la distribución de las serovariedades infectantes, se consideró como serogrupo presumiblemente infectante a aquel con el mayor título de anticuerpos en la aglutinación microscópica (MAT)<sup>18</sup>.

Se utilizó el programa Microsoft Excel® (Microsoft, 2010) para los gráficos de tendencia y regresión lineal, y R<sup>19</sup> para construir la serie de tiempo.

Se utilizó la definición de casos recomendada por el Ministerio de Salud de la Nación y la RNLL<sup>20</sup>, que establece las clasificaciones de caso en sospechoso, sospechoso no conclusivo, probable, confirmado o descartado.

- 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 o hemorragias.

- Caso sospechoso con resultado no conclusivo: Todo caso sospechoso estudiado por laboratorio por cualquier técnica con resultado negativo en una única muestra de hasta 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas.

- Caso probable: Caso sospechoso al que se suma a) un resultado reactivo para estudios realizados por las pruebas

de tamizaje de aglutinación macroscópica con antígeno termorresistente (TR) y/o enzoinmunoensayo (ELISA) o; b) un resultado reactivo para MAT con título menor a 200 en una única muestra.

- Caso confirmado: Caso sospechoso o probable al que se suma a) en una única muestra: MAT positiva a un título mayor o igual a 200; aislamiento bacteriano; detección de genoma bacteriano por PCR; b) seroconversión a la MAT, en dos o más muestras, preferentemente con más de 10 días de evolución: primera muestra negativa y segunda positiva; o primera y segunda muestras positivas con diferencia de al menos dos títulos entre ellas (directa o inversa).

- Caso descartado: a) dos muestras, con al menos 7 días de separación entre ambas, en las que no se observe seroconversión directa o inversa a la MAT; b) resultado no reactivo para ELISA en muestras de más de 10 días desde el inicio de síntomas; c) MAT negativa en muestra única de más de 10 días de evolución desde el inicio de síntomas; d) diagnóstico laboratorial confirmatorio para otra enfermedad febril.

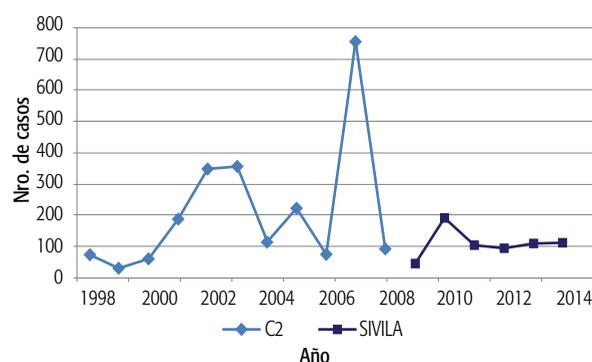
## RESULTADOS

En primer lugar se construyó la curva de casos de leptospirosis detectados por año disponibles en C2 (1998 a 2008) y SIVILA (2009 a 2014) (ver Figura 1).

Luego, teniendo en cuenta las bases de datos de SIVILA y del INER combinadas, se calculó el porcentaje de cada tipo de casos en el total para 2014. Se notificaron 759 casos sospechosos (52,4%), 146 probables (10,1%), 129 confirmados (8,9%) y 410 descartados (28,3%). Hubo 4 muestras no aptas para el diagnóstico (0,3%). El porcentaje de casos cerrados (suma de confirmados y descartados) fue del 37,2%. Por lo tanto, en función del número de casos confirmados y la población de Argentina según el censo 2010, la incidencia de casos confirmados de leptospirosis en 2014 fue de 0,32/100 000 habitantes, tomando ambas bases de datos combinadas.

La mayor cantidad de casos confirmados fueron detectados en las provincias de Santa Fe (43, 33%), Buenos Aires (38, 29%) y Entre Ríos (23, 18%). Entre las localidades con más cantidad de casos confirmados se encontraron las

FIGURA 1. Número de casos confirmados de leptospirosis notificados al C2 y SIVILA, y su tendencia desde 1998 a 2014 en Argentina.



Fuente: C2 y SIVILA.

ciudades de Santa Fe (10), Paraná (8), San Justo (8) y La Plata (6). (Ver Figura 2 en anexo electrónico [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen32/anexo1\\_jacob.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen32/anexo1_jacob.pdf))

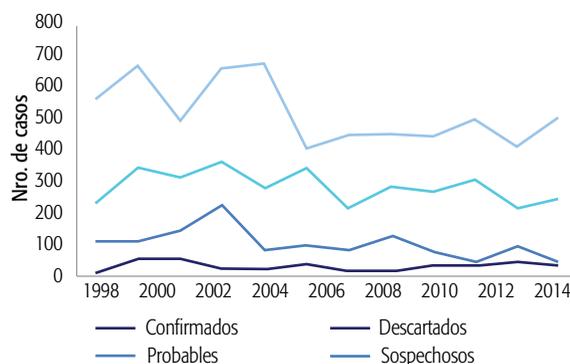
Además, se construyó la serie de tiempo mes a mes. Hubo picos confirmados en febrero y marzo, de 8 casos por mes en ambos, y en noviembre un pico de 7 casos. Los casos probables representaron al menos un 10% del total y mostraron un comportamiento similar a la curva de casos confirmados, con un pico máximo en abril. Los casos sospechosos se mantuvieron siempre por encima del resto y representaron un gran porcentaje en todos los meses. Su curva presentó un comportamiento diferente a la de confirmados, con picos en febrero, abril y mayo. Por último, los casos descartados tendieron a mantenerse constantes, con alrededor de 35 por mes (ver Figura 3).

Con respecto a los serogrupos circulantes, los más prevalentes según los resultados de MAT fueron *Icterohaemorrhagiae* (27, 21%), *Sejroe* (21, 16%) y *Canicola* (14, 11%). Hubo un gran porcentaje de casos en los que no se pudo detectar el serogrupo presumiblemente infectante debido a varias razones: presencia de dos serogrupos diferentes reaccionantes al mismo título (coaglutinaciones, n=36), casos confirmados sólo por métodos moleculares (n=7), o bien porque no fue completada esa información en SIVILA (n=7). Se realizó además un mapa con los casos coloreados según el serogrupo presumiblemente infectante, y se observó que su distribución era amplia, sin concentrarse en regiones puntuales. (Ver Figura 4 en anexo electrónico [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen32/anexo2\\_jacob.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen32/anexo2_jacob.pdf))

## DISCUSIÓN

En general, sólo existen estimaciones sobre el número anual de casos de leptospirosis en la región de las Américas<sup>4</sup>. La fuente más común de estos datos son los Ministerios de Salud, tanto nacionales como provinciales, aunque esta información suele ser parcial y está condicionada a la carga por parte de los establecimientos que la utilizan<sup>10</sup>. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, proporciona datos útiles sobre tendencias de incidencia

FIGURA 3. Serie de tiempo mensual de cada tipo de casos de leptospirosis, Argentina 2014.



Fuente: Bases de datos de SIVILA e INER combinadas.

de la leptospirosis, identificación de brotes y efectos de intervenciones gubernamentales de apoyo. En el presente trabajo se utilizaron las bases de datos del SIVILA e INER, ampliando el conocimiento disponible sobre la incidencia de leptospirosis en 2014.

El análisis visual del gráfico de casos de leptospirosis notificados a C2 y SIVILA sugiere en primer lugar que existen aproximadamente 100 anuales, a excepción de los primeros años de uso de ambas bases. Se observa la presencia de varios picos de casos, particularmente en 2002, 2003, 2007 y 2010, que denotan la ocurrencia de algún evento asociado con los brotes. Por ejemplo, es sabido que las inundaciones registradas en la ciudad de Santa Fe en 2003, 2007 y 2010 contribuyeron en gran medida al aumento de casos de leptospirosis en esos años. Con respecto a 2002, no existen datos de inundaciones o abundantes precipitaciones en Buenos Aires o Santa Fe, provincias en las cuales ocurrió la mayor cantidad de notificados como sospechosos ese año. Por último, se observa que la notificación a SIVILA disminuyó con respecto a C2, lo que podría deberse a que está basada en un diagnóstico más específico y se seleccionaron casos confirmados de leptospirosis, mientras que C2 muestra sospecha en general. La tendencia en los últimos años de la notificación a SIVILA muestra un leve aumento. Sin embargo, este no parece deberse a una mayor presentación de casos de la enfermedad, sino a que se han fortalecido e incentivado las actividades dirigidas a aumentar la vigilancia epidemiológica y mejorar el diagnóstico y búsqueda de casos en Argentina<sup>21-24</sup>.

En cuanto al diagnóstico de casos, todavía se observan dificultades tanto en la disponibilidad y oportunidad para la toma de muestras pareadas de laboratorio como en la derivación de muestras y/o carga de los resultados finales en SIVILA. Esto se ve reflejado en el gran porcentaje de casos no cerrados cargados en el sistema, especialmente en los sospechosos. La curva de casos probables muestra un comportamiento similar a los confirmados, lo que sugiere que serían casos de leptospirosis no cerrados. En este sentido, es importante insistir en la importancia del envío a los laboratorios de referencia para confirmación de las muestras con alguna técnica de tamizaje reactiva, así como de la obtención de segundas muestras.

La distribución de los casos confirmados de 2014 coincide con aquellas regiones que en general son más activas en la búsqueda. Esto puede deberse a un mayor conocimiento o conciencia de la población y personal médico por pertenecer a zonas de riesgo o por ser más cercanas a los laboratorios de confirmación de casos. Con respecto a la distribución de los serogrupos presumiblemente infectantes, no se observaron zonas en las que se concentre algún serogrupo en particular. Los más prevalentes fueron *Icterohaemorrhagiae* (21%), *Sejroe* (16%) y *Canicola* (11%). Este patrón de serogrupos circulantes en Argentina es muy dinámico y varía año a año y según la zona estudiada. Por ejemplo, según una investigación anterior, que utilizó casos

confirmados desde 1999 a 2005, los serogrupos más prevalentes eran Icterohaemorrhagiae (31%), Pomona (15%) y Ballum (14%)<sup>7</sup>. En varios brotes registrados en ese período de tiempo se observó que los serogrupos implicados fueron Pomona, Icterohaemorrhagiae y Ballum en diferentes regiones del país<sup>25-27</sup>. Por otro lado, en otro estudio realizado por Chiani en 2013 se observó que los dos serogrupos con mayor circulación eran Canicola e Icterohaemorrhagiae<sup>28</sup>.

#### **RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS**

A pesar de las diferentes acciones llevadas a cabo por el Ministerio de Salud y la Red Nacional de Laboratorios de Leptospiriosis, todavía se observan problemas para cerrar los casos por la falta de toma de segundas muestras, la ausencia de envío a los laboratorios para confirmación o porque no se carga el resultado final en SIVILA. En tal sentido se resalta la utilidad de este tipo de estudios, que incentivan la búsqueda de casos, notificación y vigilancia de la leptospiriosis tanto para mejorar el conocimiento de la incidencia de la enfermedad (especialmente los casos confirmados) y su distribución como para orientar las acciones hacia los lugares de mayor riesgo en el país.

Hasta que el trabajo de todos los efectores y la accesibili-

dad al sistema de salud no sean uniformes en todo el país y hasta que la subnotificación no sea despreciable, estos resultados podrían confundir y mostrar aquellas zonas con mejor búsqueda y manejo operativo de los casos como las de mayor riesgo. Esto implicaría ver más riesgo en las áreas donde más y mejor se está trabajando en el tema y continuar dirigiendo hacia allí el control, mientras puede haber otras que aún ni siquiera han sido identificadas por falta de acciones.

Se pretende repetir este tipo de esquema de análisis anualmente y divulgar sus resultados con la misma frecuencia. Con esta información se podrán detectar los problemas y reorientar las acciones para reducir las fuentes de subnotificación posibles, haciendo que todos los establecimientos carguen al sistema la totalidad de sus casos, y así trabajar directamente con la base de datos de SIVILA.

#### **RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD**

El presente artículo plantea un esquema de análisis de la situación de la leptospiriosis, que permita ser aplicado y difundido anualmente para conocer la epidemiología de la enfermedad en el país. Sobre esta base será posible contar con información actualizada y útil para todo el personal de salud relacionado con la leptospiriosis.

**Cómo citar este artículo:** Jacob P, Chiani Y, Schmeling MF, Landolt N, Pujato N, Vanasco B. Leptospirosis humana en Argentina: un esquema de análisis, 2014. *Rev Argent Salud Pública*. 2017; Sep;8(32):13-18.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Fabrè Y, Suárez Y, Rodríguez O, Martínez H, Feraud D, Cruz M, *et al*. Estudio retrospectivo de leptospirosis en la población humana y animal en municipios habaneros entre 1987-2006. *Rev Salud Anim*. 2010;32(3):180-7.
- <sup>2</sup> Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97.
- <sup>3</sup> Picardeau M. Leptospirosis: Updating the Global Picture of an Emerging Neglected Disease. Small PLC (ed.). *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004039.
- <sup>4</sup> Report of the Second Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. Department of Food Safety and Zoonoses. *Organización Mundial de la Salud*; 2011. [Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501521\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501521_eng.pdf)] [Último acceso: 02/10/2017]
- <sup>5</sup> Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martínez-Silveira MS, *et al*. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898.
- <sup>6</sup> Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):296-326.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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. En: Picardeau M (ed.). *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(1):e154.
- <sup>10</sup> Costa F, Martínez-Silveira MS, Hagan JE, Hartskeerl RA, dos Reis MG, Ko AI. Surveillance for Leptospirosis in the Americas, 1996-2005: A Review of Data from Ministries of Health. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(3):169-77.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> Ministerio de Salud de la Nación [SIVILA. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/funciones/area-de-vigilancia/sivila>] [Último acceso: 22/01/2016]
- <sup>13</sup> Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud [Internet]. Vigilancia Epidemiológica en Argentina [Disponible en: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/SNVS/C2/evaluacionLocal1.html>] [Último acceso: 28/03/2015]
- <sup>14</sup> Leptospirosis. Guía para el equipo de salud. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dirección de Epidemiología. *Ministerio de Salud de la Nación*; 2014.
- <sup>15</sup> Ministerio de Salud de la Nación [Internet]. Vigilancia Clínica (C2). [Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/funciones/area-de-vigilancia/snvs-c2>] [Último acceso: 24/05/2017]
- <sup>16</sup> Tutorial de Manejo del Software. Dirección de Epidemiología. *Ministerio de Salud de la Nación*; 2010. [Disponible en: [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)] [Último acceso: 02/10/2017]
- <sup>17</sup> Ministerio de Salud de la Nación. Leptospirosis - Algoritmo de diagnóstico por laboratorio y notificación a través del SIVILA (2014). [Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/15-08-2014-algoritmos\\_de\\_diagnostico\\_y\\_notificacion\\_leptospirosis.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/15-08-2014-algoritmos_de_diagnostico_y_notificacion_leptospirosis.pdf)] [Último acceso: 01/11/2017]
- <sup>18</sup> Jacob P, Schmeling MF, Chiani YT, Landolt NY, Scialfa E, Fusco S, *et al*. Evaluation of a Reduced Panel of Leptospira Strains for Microagglutination. *Salud Pública México*. 2015;57(5):419-25.
- <sup>19</sup> R Core Team (2013) R: The R Project for Statistical Computing. [Disponible en: <https://www.r-project.org>]
- <sup>20</sup> Leptospirosis: Normativa y tutorial para la vigilancia a través del Sistema Nacional de Vigilancia Laboratorial (SIVILA-SNVS). Sistema de Vigilancia Laboratorial. *Ministerio de Salud de la Nación*; 2013.
- <sup>21</sup> Vanasco NB, Lottersberger J, Schmeling MF, Gardner IA, Tarabla HD. Diagnóstico de leptospirosis: evaluación de un enzimoimmunoensayo en fase sólida en diferentes etapas de la enfermedad. *Rev Panam Salud Pública*. 2007;21(6):388-95.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Cudós MC, Landolt N, Jacob P, Schmeling MF, Chiani Y, Brazza S, *et al*. Vigilancia intensificada de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos (2012-2013). *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(18):24-30.
- <sup>24</sup> Jacob P, Schmeling MF, Chiani YT, Landolt NY, Vanasco NB. Diseño y aplicación de una nueva herramienta para la evaluación de la Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(21):24-9.
- <sup>25</sup> Vanasco NB, Sequeira G, Dalla Fontana ML, Fusco S, Sequeira MD, Enría D. Descripción de un brote de leptospirosis en la ciudad de Santa Fe, Argentina, marzo-abril de 1998. *Rev Panam Salud Pública*. 2000;7(1):35-40.
- <sup>26</sup> Vanasco NB, Fusco S, Zanuttini JC, Manattini S, Fontana MLD, Prez J, *et al*. Brote de leptospirosis humana luego de una inundación en Reconquista (Santa Fe), 1998. *Rev Argent Microbiol*. 2002;34(3):124-31.
- <sup>27</sup> Vanasco NB, Kemerer R, Oliva ME. Brote de leptospirosis rural en un tambo de la provincia de Entre Ríos, Argentina, febrero-marzo 2003. *Salud (i) Ciencia*. 2004;12(4):26-31.
- <sup>28</sup> Chiani Y, Schmeling MF, Jacob P, Cudós MC, Varni V, Caimi K, *et al*. Especies de Leptospiras en aislamientos y muestras clínicas humanas, Argentina (2007-2013). *Libro de resúmenes. 4o Encuentro Internacional sobre Enfermedades Olvidadas y XVI Simposio sobre Control Epidemiológico de Enfermedades Transmitidas por Vectores*; 2013.