



Estudio ecoepidemiológico de la seropositividad contra agentes de los géneros *Rickettsia-Leptospira* en zonas rurales del Urabá antioqueño, 2015 – 2017.

Ecoepidemiological study of seropositivity against agents *Rickettsia-Leptospira* genres in rural areas of Urabá antioqueño, 2015 - 2017.

Mariana Alexandra Torres Bustamante

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Epidemiología

Director

Omar Cantillo Barraza BsC, PhD.

Codirector

Juan Carlos Quintero Vélez, MV, PhD en Epidemiología

Universidad de Antioquia

Facultad Nacional de Salud Pública “Héctor Abad Gómez”

Maestría en Epidemiología – TDR

Medellín, Antioquia, Colombia

2021

Cita	Torres-Bustamante Mariana (1)
Referencia	(1) Torres-Bustamante Mariana. Estudio ecoepidemiológico de la seropositividad contra agentes de los géneros <i>Rickettsia-Leptospira</i> en zonas rurales del Urabá antioqueño, 2015 – 2017. Tesis de maestría. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia. 2021.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Maestría en Epidemiología, Cohorte XVIII.

Grupo de Investigación Epidemiología.

Centro de Investigación Facultad Nacional de Salud Pública (CIFNSP).



Biblioteca Salud Pública

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/director: José Pablo Escobar Vasco.

Jefe departamento: Nelson Armando Agudelo Vanegas

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Resumen

Las rickettsiosis y la leptospirosis son enfermedades de importancia en salud pública por su alta letalidad y porque afectan con mayor frecuencia a personas con condiciones de pobreza o marginadas. Estas enfermedades son frecuentemente subdiagnosticadas debido a la inespecificidad de sus signos y síntomas clínicos, el desconocimiento por parte del personal de salud sobre el diagnóstico de estas entidades y sobre los factores que favorecen la exposición a las rickettsias y a las leptospiras. **Objetivo:** caracterizar eco-epidemiológicamente la co-exposición seroprevalente y seroincidente contra agentes del género *Rickettsia-Leptospira* en zonas rurales del Urabá antioqueño. **Métodos:** se realizó un análisis secundario de datos a partir de un estudio observacional analítico prospectivo que estudió los aspectos socioculturales y ecológicos de la infección por agentes del género *Rickettsia* en el Urabá antioqueño entre finales del 2015 y principios del 2017. Se analizó la información recolectada en un tiempo 0 (entre noviembre de 2015 y enero de 2016) y posteriormente, la información recolectada a los 12 meses (T12) (entre noviembre 2016 y enero 2017). En el tiempo 0 se incluyeron 597 personas que habitaban 246 viviendas y a los 12 meses a 274 personas que habitaban 152 viviendas. Los desenlaces principales del presente estudio fueron los casos seroprevalentes y seroincidentes contra *Rickettsia*, *Leptospira* y contra ambos agentes infecciosos (co-exposición). Los casos seroprevalentes se analizaron por medio de una regresión logística mixta multinomial y para los casos seroincidentes se realizó un análisis descriptivo de los datos. **Resultados:** la seroprevalencia de co-exposición estimada contra *Rickettsia-Leptospira* fue de 9,38% [IC95% 6,08% -13,37%] (56/597). Los factores asociados a los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* fueron la edad en años, el sexo masculino, la presencia de cerdos de cría, los cultivos de yuca en el peridomicilio y las prácticas de deforestación en las familias. Adicionalmente, la seroincidencia de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* fue de 1,09% (3/274) [IC95% 0,29%- 4,05%] y la descripción epidemiológica de estos casos seroincidentes mostró que los tres casos fueron mujeres y la mediana de edad fue de 31,83 años (RIQ 8,69-56,99). Solo uno de los casos seroincidentes tenía ocupación en exteriores. A nivel de la vivienda, todos los casos tenían viviendas construidas parcial o totalmente con pisos de tierra, con paredes de madera y

con techos de zinc. Además, dos de estos casos tenía viviendas con disposición de basuras y con servicio de acueducto. En cuanto a los animales domésticos, el dos de los casos seroincidentes presentaba equinos, caninos y gallinas domésticas en el peridomicilio. Finalmente, dos de los casos estuvieron expuestos a roedores sinantrópicos en el intradomicilio y uno de los casos estuvo expuesto a infestación por garrapatas y a la presencia de zarigüeyas en el peridomicilio. **Conclusiones:** se demostró la presencia de casos seroprevalentes y seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* en zonas rurales del Urabá antioqueño. Además, se estimaron potenciales factores a nivel individual y de la vivienda, que influyen en la transmisión de estos microorganismos y que pueden ser detectados desde la creación y el mejoramiento de los sistemas de vigilancia en salud pública para prevenir y atender los diferentes casos clínicos que se presentan por la infección de estos agentes patógenos.

Palabras clave: anticuerpos, Colombia, *Leptospira*, *Rickettsia*, seroconversión, seroincidencia, seroprevalencia.

Abstract

The rickettsioses and leptospirosis are important diseases in public health due to a high lethality and because affect more often people with poverty or marginalized. These diseases are frequently underdiagnosed owing to unspecific clinical signs and symptoms, the lack of knowledge by the health professionals about the diagnosis of these entities and about the factors that favor the exposure to the rickettsias and the leptospiras. The **aim** of this study was to characterize epidemiologically the seroprevalent and seroincident co-exposure against agents *Rickettsia-Leptospira* genres in rural areas of Urabá, Antioquia. **Methods:** A secondary data analysis was performed from a prospective, analytical, and observational study of the sociocultural and ecological aspects of infection by agents *Rickettsia* genus in rural areas of Urabá, Antioquia between the end of 2015 and the beginning of 2017. The information collected at time 0 (between November 2015 and January 2016) and 12 months later (T12) (between November 2016 and January 2017) was analyzed. This study included 597 people who lived in 246 households at time 0, and 12 months later included 274 people who lived in 152 households. The main outcomes were seroprevalent and seroincident cases against *Rickettsia*, *Leptospira* and against both infectious agents (co-exposure). Data of the seroprevalent cases were analyzed by a weighted multinomial mixed logistic regression, and the seroincident cases were described in detail. **Results:** the estimated co-exposure seroprevalence against *Rickettsia-Leptospira* was 9.38% [95% CI 6.08% -13.37%] (56/597). The factors associated with the seroprevalent cases of co-exposure against *Rickettsia-Leptospira* were age in years, male sex, the presence of breeding pigs, peridomicile cassava crops and deforestation practices. Also, the seroincidence of co-exposure against *Rickettsia-Leptospira* was 1.09% (3/274) [95% CI 0.29% - 4.05%] and the epidemiological description of these seroincident cases showed that the three cases were women, and the median age was 31.83 years (IQR 8.69-56.99). Only one of the seroincident cases had outdoor occupation. At the household level, all the cases had households built partially or totally with soil floors, with wooden walls and with zinc roofs. In addition, two of these cases had household with garbage disposal and with aqueduct service. Regarding domestic animals, in two of the seroincident cases presented equines, canines and domestic chickens in the peridomicile.

Finally, two of the cases were exposed to synanthropic rodents intra-domiciliary and one of the cases was exposed to tick infestation intra-domiciliary and reported opossums in the peridomicile area. **Conclusions:** This study showed the presence of seroprevalent and seroincident cases of co-exposure against *Rickettsia-Leptospira* in rural areas of Urabá, Antioquia. In addition, the potential individual and household factors identified can influence in the transmission of these microorganism and can be detected since the creation and improvement of public health surveillance systems to prevent and attend the different clinical cases presented by the infection of these pathogens.

Key words: antibodies, Colombia, *Leptospira*, *Rickettsia* , seroconversion, seroincidence, seroprevalence.

Introducción

Las rickettsias y las leptospiras son microorganismos transmitidos por ectoparásitos y superficies contaminadas con orina de mamíferos infectados, respectivamente. Dependiendo de la especie de bacteria que infecte y genere la enfermedad, su patogenicidad puede ser variable (1,2). Referente a esto, dentro de las especies patógenas de leptospiras, la especie *Leptospira interrogans* presenta factores de virulencia relacionados con lipoproteínas, toxinas, mecanismos de estrés oxidativo y daño endotelial que aumentan su patogenicidad(3,4). Por otro lado, especies de rickettsias del grupo de las fiebres manchadas (GFM), como la *Rickettsia rickettsii*, tienen una alta patogenicidad debido a la capacidad que tienen para infectar las células endoteliales, lo cual está asociado clínicamente con casos de enfermedad severa con alta letalidad (1,5).

Estos microorganismos son causantes de enfermedades que cursan con síndrome febril y síntomas inespecíficos. Por un lado, las manifestaciones de la rickettsiosis del GFM abarcan desde cuadros clínicos leves con episodios febriles, cefalea, mialgias, síntomas gastrointestinales y exantema macular; hasta manifestaciones clínicas severas con falla respiratoria, necrosis tubular aguda, compromiso neurológico y alta letalidad (1). De igual manera, la leptospirosis puede presentar manifestaciones leves como fiebre, cefalea, mialgias, inyección conjuntival o manifestaciones severas como síndrome de Weil, síndrome pulmonar hemorrágico y meningitis aséptica, también asociadas a una alta letalidad (2).

En relación con lo anterior, es importante recordar que, en la epidemiología de las enfermedades infecciosas, entre ellas la rickettsiosis y la leptospirosis, existen diferentes términos que están relacionados con los mecanismos de transmisión. El primer término son los individuos susceptibles, es decir aquellos que pueden adquirir la infección; el segundo término es la infección, la cual hace referencia a la adquisición de un microorganismo en un individuo; el tercer término es la enfermedad, que es la evidencia clínica de la alteración de la homeostasis del huésped, producto del daño generado entre la interacción huésped-microbio; y finalmente, la exposición, que es la evidencia de contacto con un microorganismo(6–8).

En la transmisión de las rickettsias y las leptospiras influyen factores relacionados con: I) la deforestación por agricultura, el cambio climático, los fenómenos de urbanización que facilitan la interacción entre los potenciales vectores, mamíferos silvestres, animales domésticos y los humanos; II) el ciclo de infección complejo de estos microorganismos, los cuales tienen en común algunos de sus hospederos amplificadores (roedores sinantrópicos, zari güeyas, caninos y cerdos); III) las condiciones de salud pública como la pobreza y las escasas condiciones higiénicas; y IV) las prácticas y actitudes culturales (9–13). Al respecto, el Urabá antioqueño es una región colombiana que cuenta con las condiciones propicias para favorecer la transmisión de las rickettsias y las leptospiras(14), corroboradas por estudios previos que evidencian la exposición, la infección, la presentación de casos de enfermedad y de casos clínicos de coinfección generados por especies de rickettsias GFM y por leptospiras (15–18).

Con respecto a la evidencia de exposición a rickettsias GFM, en el estudio de base del presente análisis secundario de datos, para el año 2015 estimaron una seroprevalencia contra *Rickettsia* de 25,6% [IC95% 22,11%-29,12%] en áreas rurales del Urabá antioqueño. Además, determinaron que la edad y el sexo masculino fueron marcadores de riesgo y que la ocupación en exteriores, así como la deforestación, la presencia de zari güeyas y una proporción mayor del 20% de animales domésticos seropositivos fueron factores asociados a la seroprevalencia contra *Rickettsia* (15). Igualmente en este estudio, estimaron entre los años 2015 a 2017, una seroincidencia acumulada contra *Rickettsia* de 6,23% [IC95% 3,67%-9,68%], y determinaron que el antecedente de episodios febriles en el último año fue un factor de riesgo y que la práctica de retirar garrapatas después de trabajar en ocupaciones en exteriores fue un factor protector (16).

Para el caso de la evidencia de exposición a *Leptospira* en áreas rurales del Urabá antioqueño, en el estudio original a partir del cual se realizó este análisis secundario de datos, se estimó en el año 2015 una seroprevalencia total contra *Leptospira* de 27,81% (166/597) [IC95%: 24,78%-30,84%], una seroprevalencia contra los serogrupos de *L. interrogans* de 18,25% (109/597) [IC95%:15,49%-21,70%] y una seroprevalencia contra otros serogrupos de especies de leptospiras de 9,56% (57/597) [IC 95%: 7,61%-11,58%]. Además, los factores asociados a los casos seroprevalentes de los serogrupos de especies de *L. interrogans* fueron la ocupación en exteriores, el sexo masculino, la edad entre

15 y 29 años y mayor de 46 años, los pisos de tierra de las viviendas, y la presencia de cerdos de cría y de zarigüeyas en el peridomicilio. Mientras que los factores asociados con los casos seroprevalentes de otros serogrupos de especies de *Leptospira* fueron la presencia pozo séptico en las viviendas y los pavos de compañía (17).

De igual manera, en el estudio original, entre los años 2015 a 2017 se estimó una seroincidencia total contra *Leptospira* de 14,60% (40/274) [IC95%: 11,20%-17,13%]. Adicionalmente, estimaron una seroincidencia contra serogrupos de *L. interrogans* de 8,39% (23/274) [IC95%: 6,15%-10,89%] y determinaron que la edad fue un marcador de riesgo y que la ocupación en exteriores, la presencia de ratas intradomicilio y el cultivo de maíz en el peridomicilio fueron los factores de riesgo asociados con este desenlace. Por otro lado, la seroincidencia estimada contra otros serogrupos de *Leptospira* fue de 6,20% (17/274) [IC96%: 3,73%-8,26%] y los factores de riesgo asociados fueron la presencia de caninos de caza y de cultivos de yuca peridomicilio (17).

En el Urabá antioqueño también se han estudiado casos de enfermedad por rickettsias GFM a raíz de los brotes presentados en el año 2006 en el municipio de Necoclí, Antioquia, con una letalidad del 35%, y en el año 2008 en el corregimiento de Alto de Mulatos, municipio de Turbo, departamento de Antioquia, con una letalidad del 26,6% (19,20). En este sentido, se realizó un estudio que demostró que en el periodo comprendido entre 2007 y 2008 el 2,7% de 220 pacientes con síndrome febril fueron casos secundarios a rickettsiosis GFM (21). De igual manera, se han estudiado casos de leptospirosis en el Urabá antioqueño entre el 2010 y el 2012, encontrando que el 58% de 479 pacientes con síndrome febril agudo eran secundarios a leptospirosis (22). Finalmente, se han estudiado casos clínicos de coinfecciones por leptospirosis-rickettsiosis GFM en pacientes con síndrome febril de etiología no palúdica en el Urabá antioqueño (21), y recientemente se reportó un caso clínico de una infección secuencial por leptospirosis-rickettsiosis GFM cuyo desenlace fue fatal (18).

La evidencia de exposición, infección y enfermedad causada por microorganismos del género *Rickettsia* y *Leptospira* en una misma región indica que existen factores que pueden favorecer la seropositividad contra ambos agentes infecciosos (co-exposición) y el desarrollo de ambas enfermedades en individuos susceptibles. Con base en lo anterior,

el objetivo de este estudio fue caracterizar ecoepidemiológicamente la co-exposición seroprevalente y seroincidente contra agentes del género *Rickettsia-Leptospira* en zonas rurales del Urabá antioqueño. Adicionalmente, se consideró la siguiente hipótesis de investigación: las características sociodemográficas y ecológicas influyen en la presentación de casos de co-exposición seroprevalentes y seroincidentes contra agentes del género *Rickettsia* y *Leptospira* en áreas rurales del Urabá antioqueño.

1. Materiales y métodos

1.1 Diseño del estudio

Se realizó un análisis secundario de datos a partir de un proyecto titulado “Aspectos socioculturales, ecológicos y genéticos de la infección por agentes del género *Rickettsia* en el Urabá Antioqueño” (código de Colciencias: 111565741009) (15–17,23) cuyo diseño fue de tipo observacional, analítico y prospectivo, en el cual se recolectó y se analizó la información en un tiempo cero (T0: componente transversal), entre noviembre de 2015 y enero de 2016, y un año después (T12: componente longitudinal) entre noviembre 2016 y enero 2017.

1.2 Lugar y población de estudio

El estudio se realizó en nueve veredas de los corregimientos Alto de Mulatos del municipio de Turbo (8° 08' 12.5"N 76° 33' 01.7" W) y Las Changas del municipio de Necoclí, Antioquia, Colombia (8° 32' 52.5"N 76° 34' 23.7"W) (**Figura 1**). Las veredas se seleccionaron de acuerdo con diferentes condiciones logísticas como las vías de acceso, la distancia al centro urbano, las condiciones de seguridad pública, el número de viviendas y la potencial presencia de garrapatas, zarigüeyas, roedores silvestres y sinantrópicos, así como de animales domésticos.

Los criterios de inclusión fueron personas de todas las edades, que estuvieran de acuerdo en participar en el estudio y que conocieran y firmaran el consentimiento informado. Se excluyeron aquellas personas con sospecha de estar afiliados a grupos armados ilegales o que tenían planeado desplazarse del área de estudio durante el año siguiente al T0 (15–17).

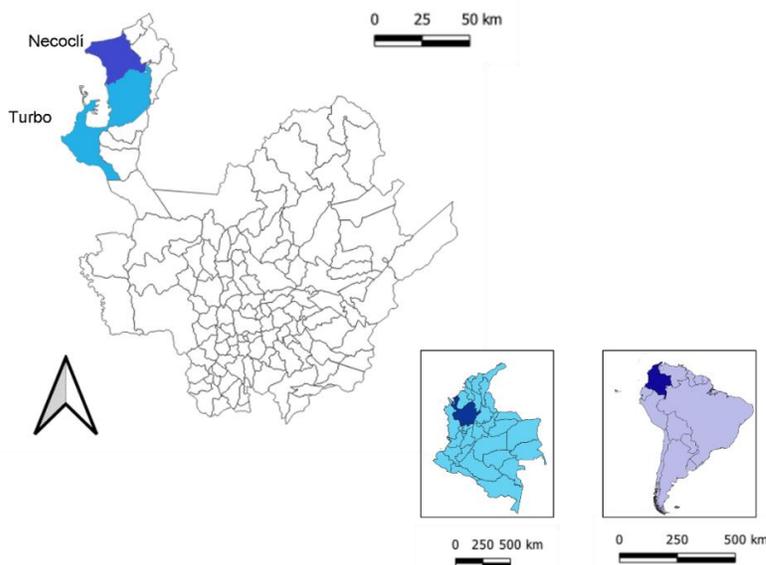
1.3 Tamaño y diseño muestral

Para obtener el marco muestral de todas las nueve veredas seleccionadas, se realizó un censo poblacional y se encontró un total de 461 viviendas habitadas por 1915 personas. Se diseñó un muestreo probabilístico complejo, cuya unidad muestral fueron las viviendas dentro de cada vereda y la unidad de análisis fueron las personas que habitaban dichas viviendas. Se calculó un tamaño de muestra de 208 viviendas habitadas

por 865 personas, considerando un error de muestreo del 5%, un nivel de confianza del 95% y una seroprevalencia contra *Rickettsia* esperada del 41% (24).

En el T0 (noviembre de 2015 a enero de 2016), se incluyeron en el estudio 597 personas que habitaban 246 viviendas (342 personas en Las Changas y 255 en Alto de Mulatos), superando el número de viviendas estimado y alcanzando una cobertura muestral de las personas del 69,01%. En el T12 (noviembre 2016 - enero 2017), participaron 274 personas (153 de Las Changas y 120 de Alto de Mulatos) que habitaban 152 viviendas. Las pérdidas en el seguimiento se debieron al desplazamiento de los participantes hacia otras regiones por condiciones laborales y porque algunos participantes decidieron no tomarse la segunda muestra de sangre (15–17).

Figura 1: Mapa de localización del sitio de estudio. Municipios de Turbo y Necoclí, Antioquia, Colombia



1.4 Detección de la seropositividad contra *Rickettsia* GFM y *Leptospira* en humanos

La seropositividad contra rickettsias GFM se midió a través de la técnica Inmunofluorescencia Indirecta (IFI). Se usaron placas antigenadas con *Rickettsia rickettsi* para la detección de IgG contra *Rickettsia*. Se consideraron como sueros positivos aquellos

que tuvieran títulos de anticuerpos detectables a una dilución 1:128 (25). Todas las muestras positivas se titularon hasta el punto final de detección de la IgG (15,16).

Las muestras de serología para *Leptospira* se analizaron mediante Microaglutinación (MAT). Se seleccionaron los antígenos para el análisis de las muestras a partir de la evaluación de un panel de 32 cepas de *Leptospira* de diferentes serovares y serogrupos, y se tuvo en cuenta una muestra aleatoria del 20% del total de los sueros humanos (**Tabla suplementaria 1**). Finalmente, se seleccionaron 16 antígenos para el panel de antígenos con el cual se analizaron todas las muestras suero. Se consideró, una muestra positiva a partir de la dilución de 1:50 con aglutinación de leptospiras del 50% o más en el pozo del plato evaluado. Las muestras positivas se titularon hasta el punto final de positividad para cada cepa específica (17).

1.5 Plan de análisis

1.5.1 Definición del desenlace en el T0

Los casos seroprevalentes contra *Rickettsia* fueron definidos como aquellos sueros provenientes de personas que tuvieran títulos de IgG $\geq 1:128$. Para los casos seroprevalentes contra *Leptospira*, se definieron como casos aquellos sueros provenientes de personas que tuvieran títulos de anticuerpos totales $\geq 1:50$ y que aglutinaran al menos 50% de las leptospiras evaluadas en pozos de los platos. Para realizar los análisis, se utilizó un desenlace multinomial clasificado como: casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* (seropositividad a ambos microorganismos), casos seroprevalentes contra *Rickettsia*, casos seroprevalentes contra *Leptospira* y los casos seronegativos.

1.5.2 Definición de desenlace en T12

Los casos seroincidentes se definieron teniendo en cuenta las siguientes condiciones: i) seroconversión de títulos de seronegativos en el T0 a seropositivos en el T12 (títulos de IgG contra *Rickettsia* $\geq 1:128$; títulos de anticuerpos totales aglutinados para *Leptospira* $\geq 1:50$) o, ii) un aumento de al menos cuatro veces en los títulos de anticuerpos en el T12 con respecto al T0 (IgG para *Rickettsia*; anticuerpos totales aglutinados para

Leptospira). De igual forma, se utilizó un desenlace multinomial teniendo en cuenta los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* (seropositividad a ambos microorganismos), los casos seroincidentes contra *Rickettsia*, los casos seroincidentes contra *Leptospira* y los casos seronegativos.

Es importante mencionar que la co-exposición se definió como la seropositividad a ambos microorganismos que ocurriría según tres escenarios: exposición simultánea a *Rickettsia* y a *Leptospira*, exposición a *Rickettsia* y posteriormente a *Leptospira* o viceversa (**Figura 2**).

1.5.3 Variable de exposición principal y covariables del nivel individual

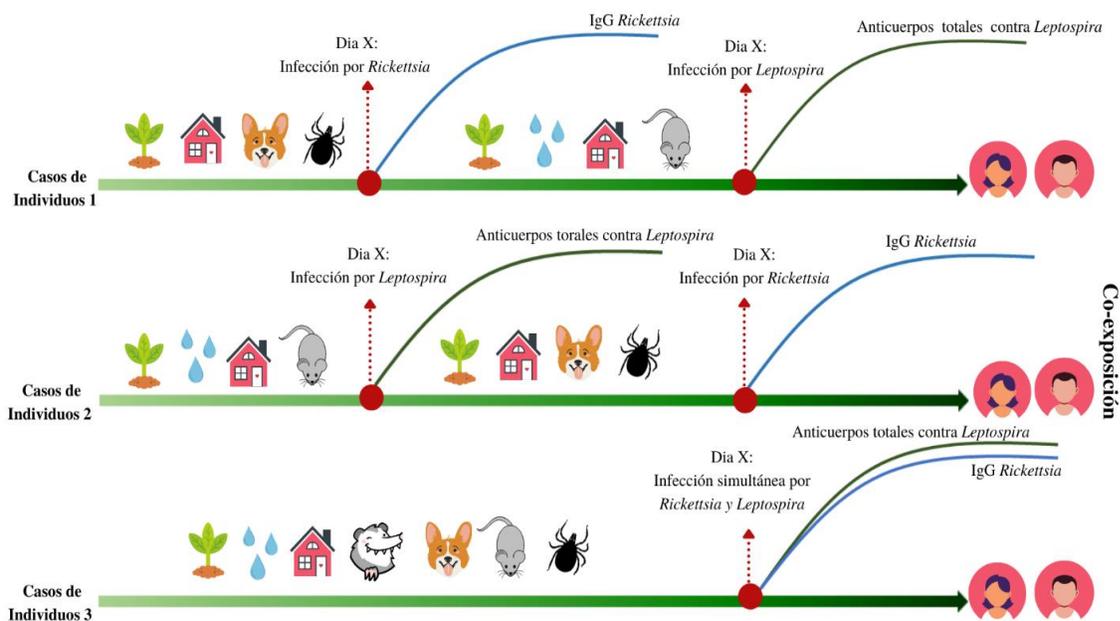
La información analizada se obtuvo a partir de datos recolectados a través de una encuesta epidemiológica realizada a cada uno de los participantes que habitaban las viviendas seleccionadas. La variable de exposición principal fue la ocupación en exteriores (agricultores, ganaderos, jornaleros, militares, obreros, mototaxistas y otros). Esta variable se analizó en el T0 teniendo en cuenta la información de la ocupación previa en los últimos cinco años, y la ocupación actual al momento de diligenciar la encuesta. En el T12 se evaluó la ocupación en exteriores al año de seguimiento (entre noviembre de 2016 y enero de 2017). Adicionalmente, las covariables individuales analizadas en el T0 y el T12 fueron: la edad en años, el sexo, la etnia, el tiempo de residencia en la zona, la infestación previa por garrapatas y el antecedente de fiebre en el último año.

1.5.4 Covariables del nivel de las viviendas

Se analizaron los datos de una encuesta realizada a los participantes cabeza de familia de cada vivienda, teniendo en cuenta que se consideró que los comportamientos y hábitos eran similares entre los miembros de cada vivienda, dentro de las veredas y dentro de los corregimientos estudiados. Se tomaron en cuenta variables relacionadas con la localización de la vivienda (centro poblado y rural), la proximidad entre las viviendas (muy disperso [categoría de referencia], disperso, concentrada, muy concentrada), el material de construcción del piso, de las paredes y de los techos de las viviendas; la presencia de zona de disposición de basuras, el servicio de alcantarillado y el servicio de acueducto.

En los peridomicilios se evaluó la presencia de cultivos de yuca, maíz, arroz, plátano, tomate, hortalizas, cacao y ñame, así como la presencia de árboles, arbustos y pastizales, la presencia y el propósito zotécnico de los animales domésticos (caninos, felinos, cerdos, equinos, burros, mulas y aves). Además, se tuvo en cuenta la presencia de roedores sinantrópicos y de mamíferos silvestres como las zarigüeyas, la infestación por garrapatas en las viviendas, las actitudes y prácticas en las viviendas como el uso de ropa clara en trabajos en el exterior, el uso de camisas manga larga en trabajos en el exterior, la protección contra los roedores, la limpieza personal de infestación por garrapatas y las prácticas de deforestación de las familias.

Figura 2: Escenarios de co-exposición contra *Rickettsia*-*Leptospira*



*Casos de individuos 1: primoinfección por *Rickettsia* y desarrollo de evidencia serológica de exposición contra *Rickettsia*, posteriormente infección por *Leptospira* y desarrollo de evidencia serológica de exposición contra *Leptospira*.

*Casos de individuos 2: primoinfección por *Leptospira* y desarrollo de evidencia serológica de exposición contra *Leptospira*, posteriormente infección por *Rickettsia* y desarrollo de evidencia serológica de exposición contra *Rickettsia*.

*Casos de individuos 3: infección simultánea por *Rickettsia* y *Leptospira* y desarrollo de evidencia serológica de exposición contra ambos microorganismos.

1.6 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos teniendo en cuenta los diferentes desenlaces mediante la estimación de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Se estimó la seroprevalencia y la seroincidencia teniendo en cuenta, en el numerador, el número de casos seroprevalentes o seroincidentes, respectivamente, y en el denominador el número total de personas que ingresaron en el T0 o en el T12, respectivamente. Los intervalos de confianza al 95% (IC95%) de la seroprevalencia y la seroincidencia se ajustaron por el nivel de agrupación de las veredas (efecto aleatorio).

Para el análisis de los desenlaces del T0 (casos seroprevalentes), se llevó a cabo un análisis de regresión logística mixta multinomial ponderado por la probabilidad inversa de la selección de las personas en cada vereda. Los modelos incluyeron dos niveles: individuos dentro de las viviendas y las viviendas dentro de las veredas. En este sentido, el nivel de la vereda se consideró como el efecto aleatorio. Para las variables cuantitativas se evaluó el supuesto de linealidad de la regresión logística con respecto a los diferentes desenlaces. El análisis bivariado se realizó a través de modelos de regresión logística mixta multinomial simple y se seleccionaron aquellas variables con un valor $p < 0,25$ como candidatas para ingresar en el análisis multivariado. Posteriormente, a través del método de selección paso a paso con el criterio de los investigadores (construcción razonada), se seleccionaron los modelos multivariados finales. Dichos modelos se ajustaron por la edad y el sexo al considerarse potenciales confusores entre la asociación entre la ocupación en exteriores y los desenlaces. Se estimaron los Odds Ratio (OR) y sus IC95%. Finalmente, se realizó un análisis descriptivo bivariado para evaluación de los diferentes casos seroincidentes (*Rickettsia-Leptospira*, *Rickettsia*, *Leptospira*)

En el presente estudio se reportaron los análisis del desenlace de casos seroprevalentes y seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, debido a que los resultados de los desenlaces de seroprevalencia y seroincidencia contra *Rickettsia* y contra *Leptospira* fueron muy similares a los encontrados en el estudio previo (15,16).

Por último, se utilizó el software SAS OnDemand® para realizar todos los análisis estadísticos y se usaron los procedimientos FREQ, UNIVARIATE y GLIMMIX.

1.7 Consideraciones éticas

La presente investigación fue avalada por el Comité de Ética de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia el 18 de junio de 2021. Se utilizaron los datos de los participantes que aceptaron, mediante el consentimiento informado, el uso de la información y de las muestras para investigaciones futuras.

2. Resultados

2.1 Caracterización epidemiológica de los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*.

La seroprevalencia de co-exposición estimada contra *Rickettsia-Leptospira* fue de 9,38% (56/597) [IC95% 6,08% -13,37%]. El 78,57% (44/56) de los casos seroprevalentes tuvo serología positiva para los serogrupos de *L. interrogans* y el 21,42% (12/56) fue seropositivo para otros serogrupos de leptospiros patógenas. Referente al nivel individual, el 62,5% (35/56) de los casos fue de sexo masculino y la mediana de edad fue de 35,02 años (RIQ 20,46 a 52,68 años). Adicionalmente, el 66,07% (37/56) de los casos tenía antecedente de fiebre y el 50% (28/56) se desempeñaba en ocupaciones en exteriores.

Además, el 53,57 % (30/56) de estos casos vivían en zonas rurales y en su mayoría en viviendas construidas con paredes de madera total o parcialmente (94,64%- 53/56), con pisos de tierra total o parcialmente (80,36% - 45/56) y con techo de zinc total o parcialmente (60,71%- 34/56). Así mismo, el 48,21% (27/56) de los casos tenía servicio de acueducto en sus viviendas, el 14,29% (8/56) tenía servicio de alcantarillado y el 50% (28/56) de los casos contaba con zona de disposición de basuras. En cuanto a la presencia de animales en el peridomicilio, el 57,14% (32/56) y 82,14% (46/56) de los casos afirmaron la presencia de zarigüeyas y de roedores sinantrópicos en el peridomicilio, respectivamente. Igualmente, el 55,6% (31/56) de los casos seroprevalentes presentaba cerdos y el 57,14% tenía équidos en el peridomicilio. Por último, según el propósito zootécnico de los animales domésticos, el 33,93% (19/56) de los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* tenía cerdos para cría y el 5,36% (3/56) tenía equinos de compañía.

2.2 Análisis bivariado y multivariado para los casos de co-exposición seroprevalentes contra *Rickettsia-Leptospira*

En la **tabla 1** se describen las covariables incluidas en el análisis bivariado ($p < 0,25$).

El modelo multivariado que mejor explicó el desenlace de casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, ajustado por las variables edad, sexo, ocupación en exteriores, tuvo en cuenta el antecedente de fiebre en el último año, la presencia de cerdos de cría, las prácticas de deforestación y los cultivos de yuca. La edad y el sexo masculino fueron marcadores de riesgo para los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. En este sentido, los hombres tuvieron 2,06 veces más posibilidades de ser seroprevalentes contra *Rickettsia-Leptospira* (OR= 3,06; IC95%: 1,75 – 5,37) comparado con las mujeres. Se encontró que, el sexo masculino fue un factor confusor entre la asociación entre la ocupación en exteriores y los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* (OR entre ocupación en exteriores y sexo= 12,52 IC95% 8,99-17,74; OR crudo ocupación en exteriores= 4,38 IC95%: 2,78- 6,89; OR Ocupación en exteriores ajustado por sexo= 2,84 IC95%:1,68-4,78).

Igualmente, se estimó que por cada año de edad se aumentó en un 2% la posibilidad de ser un caso seroprevalente de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* (OR= 1,02; IC95%:1,007 - 1,03) y que además, la edad fue un factor confusor entre este desenlace y la ocupación en exteriores (OR entre ocupación en exteriores y edad= 1,04 IC95% 1,034-1,05 ;OR crudo ocupación en exteriores= 4,38 IC95%:2,78- 6,89;OR ocupación en exteriores ajustado por edad=3,78 IC95%2,33-6,13).Así mismo, en el nivel individual los participantes que reportaron antecedente de fiebre en el último año tuvieron 1,71 veces posibilidades de ser un caso seroprevalente de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* (OR=1,71 IC95% 1,06-2,77) en comparación con los que no reportaron episodios febriles en el último año.

Por último, en el análisis multivariado en el nivel de las viviendas los factores asociados a los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* fueron los cerdos de cría (OR= 2,29; IC95%: 1,36 – 3,88), la presencia de cultivos de yuca peridomicilio (OR= 2,55; IC95%:1,16 - 5,62) y las prácticas de deforestación (OR= 1,74; IC95%: 1,06 – 2,87) (**Tabla 1**).

Tabla 1: Análisis descriptivo, bivariado y multivariado de efectos mixtos para los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*

Variables	Total, n= 597 n (%)	Casos seronegativos, n = 334 n (%)	Caso seroprevalente, n= 56 n (%)	OR [IC95%]	OR Ajustado* [IC95%]
Nivel Individual					
Edad (años)- Mediana (IQR)	29,7 (15,29-46,11)	27,05 (14,06 -43,70)	35,01 (20,46 -52,69)	1,02 [1,007-1,03]	1,02 [1,007 – 1,03]
Sexo (hombres)	233 (39,03)	106 (31,74)	35 (62,5)	3,82 [2,42 -6,04]	3,06 [1,75 – 5,37]
Etnia (amerindios o afrodescendientes)	37 (6,22)	17 (5,11)	6 (10,71)	2,22 [0,98-5,05]	
Ocupación en exteriores	177 (29,65)	69 (20,66)	30 (53,57)	4,38[2,78-6,89]	1,59 [0,86 – 2,91]
Tiempo de residencia en la zona- Mediana (IQR)	11 (6-19)	10 (6-17)	12,5 (6,5-24,5)	1,02 [1,00-1,03]	
Antecedente de fiebre en el último año	350 (58,63)	189 (56,59)	37 (66,07)	1,57 [0,98 -2,50]	1,71 [1,06 – 2,77]
Número de episodios febriles- Mediana (IQR)	1 (0-3)	1 (0-2)	2 (0-3)	1,09 [0,92-1,10]	
Nivel de la vivienda					
<i>Características de la vivienda</i>					
Piso de tierra	441 (72,46)	242 (80,36)	45 (69,07)	1,46 [0,81-2,63]	
Piso de cemento	253 (42,38)	148 (44,31)	20 (35,71)	0,75 [0,46-1,21]	
Piso de baldosa	27 (4,52)	18 (5,39)	1 (1,79)	0,38 [0,09-1,63]	
Pared de bloque	175 (29,31)	108 (32,34)	13 (23,21)	0,67 [0,39-1,16]	
Pared de madera	540 (90,45)	301 (90,12)	53 (94,64)	1,74 [0,72-4,23]	
Techo de material vegetal	292 (48,91)	149 (44,61)	31 (55,36)	1,41[0,83-2,39]	
Techo de zinc	407 (68,17)	242 (72,46)	34 (60,71)	0,60 [0,37-0,97]	
Zona de disposición de basuras	330 (55,28)	193 (57,78)	28 (50)	0,5 [0,46-1,21]	
Presencia de letrina	307 (51,42)	178 (53,29)	22 (39,29)	0,57 [0,36-0,88]	
Servicio de acueducto	343 (57,45)	205 (61,38)	27 (48,21)	0,60 [0,38-0,92]	
<i>Presencia de animales domésticos en el peridomicilio</i>					
Équidos	301 (50,42)	153 (45,81)	32 (57,14)	1,61 [1,04-2,49]	
Cerdos	288 (48,24)	150 (44,91)	31 (55,36)	1,50 [0,94-2,39]	
Pavos	163 (27,30)	86 (25,75)	26(46,43)	2,44 [1,56-3,82]	
Burros	170 (28,48)	84 (25,15)	19 (33,93)	1,52 [0,9-2,45]	
<i>Propósito zootécnico de los animales domésticos</i>					
Cerdos para carne	262 (43,89)	136 (40,72)	28 (50)	1,37 [0,86-2,17]	
Cerdos de cría	122 (20,44)	60 (17,96)	19 (33,93)	2,45 [1,51-3,96]	2,29 [1,36 – 3,88]
Gallinas para carne	242 (40,54)	132 (39,52)	28 (50)	1,44 [0,90-2,28]	
Pavos para carne	137 (22,95)	76 (22,75)	20 (35,71)	1,91 [1,20-3,04]	
Pavos para huevos	101 (16,92)	50 (14,97)	19 (33,93)	2,92 [1,79-4,76]	

Variables	Total, n= 597 n (%)	Casos seronegativos, n = 334 n (%)	Caso seroprevalente, n= 56 n (%)	OR [IC95%]	OR Ajustado* [IC95%]
Pavos de compañía	19 (3,18)	9 (2,69)	4 (7,14)	2,68 [0,94-7,61]	
Equinos de compañía	10 (1,68)	4 (1,20)	3 (5,36)	4,63 [1,32-16,2]	
Burros de carga	165 (27,64)	80 (23,95)	19 (33,93)	1,61 [0,99-2,58]	
Mulas de carga	83 (13,9)	45 (13,47)	10 (17,86)	1,44 [0,80-2,58]	
<i>Presencia de animales sinantrópicos y silvestres</i>					
Roedores intradomicilio	481 (80,57)	264 (79,04)	46 (82,14)	1,27 [0,72-2,23]	
Zarigüeyas peridomicilio	288 (48,81)	140 (42,68)	32 (57,14)	1,68 [1,08-2,63]	
Mamíferos silvestres peridomicilio	98 (17,13)	49 (15,31)	15 (28,30)	2,16 [1,26-3,71]	
<i>Cultivos y vegetación peridomicilio</i>					
Cultivos de yuca	36 (6,03)	18 (3,02)	7 (1,17)	2,40 [1,16-4,97]	2,5 [1,16 – 5,62]
Cultivos de plátano	67 (11,22)	32 (5,36)	11 (1,84)	2,33 [1,30-4,20]	
Cultivos de hortalizas	19 (3,18)	7 (1,17)	4 (0,67)	3,27 [1,16-9,18]	
Presencia de árboles	532 (89,11)	295 (49,41)	53 (8,88)	2,43 [0,97-6,11]	
<i>Actitudes y prácticas</i>					
Prácticas de deforestación	378 (63,32)	199 (33,33)	40 (6,70)	1,84 [1,14-2,96]	1,74 [1,06 – 2,87]
Uso de camisa manga larga	141 (23,62)	86 (14,41)	9 (1,51)	0,55 [0,31- 0,99]	
Remoción de garrapatas	273 (45,73)	155 (25,96)	23 (3,85)	0,76 [0,48- 1,21]	

*OR ajustado por: ocupación en exteriores, sexo, edad, antecedentes de fiebre en el último año, presencia de cerdos de cría, cultivos de yuca y prácticas de deforestación

2.3 Caracterización epidemiológica de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*.

La seroincidencia de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* fue de 1,09% (3/274) [IC95%:0,29%- 4,05%]. Dos de los casos tuvieron serología positiva para los serogrupos de *L. interrogans* y uno de los casos fue seropositivo para otros serogrupos de *Leptospira* patógenas. El 100% de los casos seroincidentes fueron mujeres, la mediana de edad fue de 31,83 años (RIQ 8,69-56,99) y el tiempo de residencia en la zona fue de 11 años (RIQ 8-16). Solo uno de los casos seroincidentes tenía ocupación en exteriores. Adicionalmente, uno de los casos reportó antecedentes de fiebre durante el año de seguimiento.

A nivel de la vivienda, dos de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* tenían viviendas ubicadas en centros poblados. Así mismo, todos los casos tenían viviendas construidas con pisos de tierra parcial o total, paredes de madera total o parcial y techos de zinc total o parcial. Además, dos de estos casos tenían viviendas con disposición de basuras y con servicio de acueducto. Con respecto a los animales domésticos, dos de los casos presentaban equinos, caninos y gallinas; y uno de los casos presentó pavos y cerdos. De acuerdo con el propósito zootécnico de los animales domésticos, dos de los casos tenía en sus viviendas caninos de compañía, gallinas para carne, y gallinas para huevo. De igual forma, uno de los casos presentó equinos de vaquería, de compañía y de carga. Dos de los casos afirmaron observar roedores intradomicilio y uno de los casos afirmó infestación por garrapatas y la presencia de zarigüeyas en el peridomicilio

Finalmente, en cuanto a las actitudes y prácticas, dos de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia- Leptospira* realizaba prácticas de deforestación, usaba ropa blanca y tenía el hábito de remover garrapatas después de realizar actividades laborales en exteriores. La descripción de otras variables para el desenlace de casos seroincidentes de co-exposición se encuentran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Análisis descriptivo de las covariables según el desenlace de casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*

Variables	Total n= 274	Casos sero- negativos n =220	Casos seroincidentes n =3
	n (%)	n (%)	n (%)
Nivel individual			
Edad (años)- Mediana (IQR)	34,78 (18,20 -52,02)	33,70 (18,01-50,13)	31,83 (8,69-56,99)
Sexo (hombres)	83 (30,29)	69 (31,36)	0
Etnia (amerindios y afrodescendientes)	17 (6,23)	15 (6,82)	0
Ocupación en exteriores	79 (28,83)	61 (27,73)	1 (33,33)
Tiempo de residencia en la zona- Mediana (IQR)	13 (7-22)	13 (7-23)	11 (8-16)
Antecedente de fiebre en el último año	14 (5,51)	11 (5,0)	1 (33,33)
Nivel de la vivienda			
<i>Características de la vivienda</i>			
Localización de la vivienda (centros poblados)	127 (46,35)	104 (47,27)	2 (66,67)
Zona de vereda			
Muy dispersa	64 (23,36)	51 (23,18)	1 (33,33)
Dispersa	55 (20,07)	41 (18,64)	1 (33,33)
Concentrada	74 (27,01)	62 (28,18)	1 (33,33)
Muy concentrada	81 (29,56)	66 (30,0)	0
Piso de tierra	187 (68,25)	144 (65,45)	3 (100)
Piso de cemento	112 (40,88)	97 (44,09)	1 (33,33)
Piso de baldosa	16 (5,84)	13 (5,91)	0
Piso de madera	23 (8,39)	22 (10)	1 (33,33)
Pared de bloque	83 (30,29)	73 (33,18)	0
Pared de madera	246 (89,78)	196 (89,09)	3 (100)
Pared de bambú	2 (0,73)	1 (0,45)	0
Pared de bahareque	2 (0,73)	1 (0,45)	0
Techo de material vegetal	136 (49,64)	106 (48,18)	1 (33,33)
Techo de zinc	181 (66,06)	144 (65,45)	3 (100)
Techo de teja	15 (5,47)	15 (6,82)	0
Techo de madera	24 (8,76)	20 (9,09)	0
Zona de disposición de basuras	142 (51,82)	119 (54,09)	2 (66,67)
Presencia de fosa séptica	30 (10,95)	19 (8,64)	0
Presencia de letrina	130 (47,45)	106 (48,18)	1 (33,33)
Presencia de servicio de acueducto	146 (53,28)	119 (54,09)	2 (66,67)
Presencia de servicio de alcantarillado	34 (12,41)	30 (13,64)	1 (33,33)
Presencia de servicio de luz	270 (98,54)	219 (99,55)	3 (100)
<i>Presencia de animales domésticos</i>			
Caninos	161 (58,76)	129 (58,64)	2 (66,67)

Variables	Total n= 274	Casos sero- negativos n =220	Casos seroincidentes n =3
Felinos	170 (62,04)	134 (60,91)	3 (100)
Équidos	147 (53,65)	117 (53,18)	2 (66,67)
Equinos	81 (29,56)	64 (29,09)	2 (66,67)
Mulas	34 (12,41)	30 (13,64)	0
Burros	89 (32,48)	71 (32,27)	2 (66,67)
Cerdos	135 (49,27)	110 (50)	1 (33,33)
Gallinas	197 (71,90)	164 (74,55)	2 (66,67)
Pavos	66 (24,09)	52 (23,64)	1 (33,33)
<i>Propósito zootécnico de los animales domésticos</i>			
Caninos de compañía	154 (56,20)	124 (56,36)	2 (66,67)
Caninos de caza	10 (3,65)	7 (3,18)	0
Cerdos para carne	116 (42,34)	94 (42,73)	1 (33,33)
Cerdos de cría	64 (23,36)	48 (21,82)	1 (33,33)
Cerdos de compañía	4 (1,46)	3 (1,36)	0
Gallinas para carne	110 (40,15)	91 (41,36)	2 (66,67)
Gallinas para huevos	157 (57,30)	131 (59,55)	2 (66,67)
Gallinas de compañía	11 (4,01)	8 (3,64)	0
Pavos para carne	55 (20,07)	44 (20)	1 (33,33)
Pavos para huevos	48 (17,52)	37 (16,82)	1 (33,33)
Pavos de compañía	3 (1,09)	2 (0,91)	0
Equinos de carga	57 (20,80)	43 (19,55)	1 (33,33)
Equinos de vaquería	30 (10,95)	26 (11,82)	1 (33,33)
Equinos de compañía	8 (2,92)	6 (2,73)	1 (33,33)
Burros de carga	88 (32,12)	70 (31,82)	2 (66,67)
Burros de compañía	1 (0,36)	1 (0,45)	0
Mulas de carga	33 (12,04)	29 (13,18)	0
Mulas de vaquería	5 (1,82)	5 (2,27)	0
<i>Presencia de ectoparásitos, mamíferos sinantrópicos y silvestres</i>			
Roedores intradomicilio	212 (77,37)	166 (75,45)	2 (66,67)
Zarigüeyas peridomicilio	151 (55,31)	127 (57,73)	1 (33,33)
Mamíferos silvestres peridomicilio	43 (16,41)	34 (16,19)	1 (33,33)
Presencia de garrapatas intradomicilio	85 (31,02)	71 (32,27)	1 (33,33)
<i>Cultivos y vegetación peridomicilio</i>			
Cultivos de maíz	4 (1,46)	2 (0,91)	0
Cultivos de yuca	21 (7,66)	14 (6,36)	0
Cultivos de ñame	9 (3,28)	6 (2,73)	0
Cultivos de tomate	5 (1,82)	4 (1,82)	0
Cultivos de cacao	12 (4,38)	9 (4,09)	0
Cultivos de plátano	31 (11,31)	24 (10,91)	1 (33,33)

Variables	Total n= 274	Casos sero- negativos n =220	Casos seroincidentes n =3
Presencia de árboles	254 (92,70)	203 (92,27)	2 (66,67)
Presencia de arbustos	254 (92,70)	206 (93,64)	2 (66,67)
Presencia de pastizales	146 (53,28)	118 (53,64)	2 (66,67)
<i>Actitudes y prácticas</i>			
Prácticas de deforestación	170 (62,04)	135 (61,36)	2 (66,67)
Uso de camisa manga larga	67 (24,45)	52 (23,64)	0
Uso de ropa blanca	198 (72,26)	161 (73,18)	2 (66,67)
Baño de caninos	50 (18,25)	39 (17,73)	1 (33,33)
Remoción de garrapatas	117 (42,07)	88 (40)	2 (66,67)

3. Discusión

El presente análisis secundario de datos demostró que existen individuos susceptibles que presentaron co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* evidenciada mediante la presencia de casos seroprevalentes y seroincidentes. Además, se determinaron los factores a nivel individual y a nivel de las viviendas que estaban asociados con los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. Estos hallazgos indican que puede haber individuos expuestos a factores individuales y de vivienda, que fueron infectados por ambos microorganismos de manera simultánea o secuencial y que no desarrollaron las enfermedades o no fueron diagnosticados. En este sentido, estos resultados son de importancia en salud pública debido a que también pueden existir individuos susceptibles que desarrollen coinfección o infección secuencial por rickettsiosis-leptospirosis, en los que se ha demostrado mediante reportes de casos clínicos que cursan con una mayor gravedad clínica y desenlaces fatales(18,26).

En Colombia, las investigaciones publicadas en la literatura se han enfocado en el estudio individual de la seropositividad contra las rickettsias y las leptospiras, así como en los casos de coinfección por rickettsiosis-leptospirosis (21,22,27,28). La presente investigación es la primera aproximación reportada según nuestro conocimiento, a la seroprevalencia y a la seroincidencia de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* en Colombia. En cuanto a la seroprevalencia de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, un estudio similar de seropositividad contra cada uno de estos microorganismos realizado en cuatro regiones ecológicamente distintas del Perú (Lima, Cusco, Puerto Maldonado y Tumbes), estimó una proporción de casos seroprevalentes contra *Rickettsia GFM-Leptospira* de 1,8% (9).

En el estudio original del cual se realizó este análisis secundario, para el año 2015 en el Urabá antioqueño, se estimó una seroprevalencia contra serogrupos de *L. interrogans* de 18,25% (109/597) [IC95%:15,49-21,70] y para otros serogrupos de especies de *Leptospira* de 9,56% (57/597) [IC 95%: 7,61-11,58] (17). En el presente análisis secundario, la mayoría de los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* tuvo serología positiva contra serogrupos de *L. interrogans* y en una menor proporción fueron seropositivos contra otros serogrupos de leptospiras patógenas. Tomando

en cuenta, la alta patogenicidad de las especies *L. interrogans* y de las especies de *Rickettsia* GFM, las cuales se asocian a casos de enfermedad severa (29,30), sumado a que algunas especies de otros serogrupos de *Leptospira* pueden causar enfermedad(4), es necesario entonces fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica con el fin de educar a la población sobre los factores que favorecen el contacto con las leptospiras y con las rickettsias, y consecuentemente evitar casos clínicos de ambas enfermedades.

La ocupación en exteriores fue un factor que en el estudio de base estuvo asociado con la seroprevalencia contra *Rickettsia* (RP = 1.20 ; IC95% 1.02-1.41), y con los casos seroprevalentes contra *L. interrogans* (OR=2,06; IC95%:1,31-3,26) (15,17). En el presente análisis secundario, cuando se ajustó la variable ocupación en exteriores por la demás covariables en el modelo multivariado, no hubo una asociación con los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. Es importante resaltar que la ocupación en exteriores es un factor asociado a la seroprevalencia para cada uno de estos microorganismos, debido a que facilita una mayor exposición a factores relacionados con la transmisión de estos agentes patógenos, como los suelos y aguas contaminados con orina de animales infectados, la infestación por garrapatas y el contacto con mamíferos amplificadores (31,32).

De acuerdo con el estudio del cual se tomaron los datos para este análisis secundario, el sexo masculino aumentó 2,34 veces las posibilidades de ser un caso seroprevalente contra *L. interrogans* y 1,65 veces la seroprevalencia contra *Rickettsia* comparados con las mujeres(15,17). De manera similar, los resultados del análisis multivariado de la presente investigación evidenciaron que el sexo masculino fue un marcador de riesgo para los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* y adicionalmente, fue un factor confusor que sobreestimó la asociación entre la ocupación en exteriores y los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. Lo anterior, puede estar justificado porque la mayoría de los hombres seroprevalentes contra *Rickettsia-Leptospira* trabajaban en ocupaciones en exteriores (77,14% ; 27/35),y por ende tenían un mayor contacto con estos microorganismos (31,32).

Es reconocido que la edad es un marcador de riesgo para diferentes infecciones. En Cali, Colombia, se encontró que por cada año de edad se aumentaba un 3% las posibilidades de ser un caso seroprevalente contra *Leptospira* (33). En igual sentido, en

cinco regiones de Chile se estimó que la edad aumentaba en un 3% las posibilidades de ser un caso seroprevalente contra *Rickettsia* (34). En el estudio realizado en el Urabá antioqueño, como base de la presente investigación, se encontraron resultados similares en los que la edad constituyó un marcador de riesgo para la seropositividad prevalente contra *Rickettsia* y contra *L. interrogans* (15,17). Los hallazgos del presente análisis concuerdan con que la edad también es un marcador asociado a los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* y que fue un factor confusor que sobreesestimó la asociación entre la ocupación en exteriores y este desenlace. Los datos de la relación entre la edad y la seropositividad a cada uno de estos microorganismos sugieren que, a mayor edad, mayor es el tiempo de exposición a ambos microorganismos y consecuentemente mayor es la posibilidad de ser seropositivo contra *Rickettsia-Leptospira* (10,28). Por otro lado, las personas con mayor edad frecuentemente se desempeñan en ocupaciones en exteriores, lo que favorece la exposición a factores que favorecen la transmisión de ambos agentes patógenos (35).

Cuando la infección por rickettsias y leptospiras generan enfermedad, estas cursan con un síndrome febril agudo asociado a síntomas inespecíficos, esto hace difícil su diagnóstico ya que estas enfermedades hacen parte del diagnóstico diferencial de los síndromes febriles agudos de etiología infecciosa(1,2). En los resultados del presente análisis secundario de datos se encontró una asociación entre el antecedente de fiebre en el último año y los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. Estos hallazgos resaltan la importancia de que los profesionales de la salud tengan en cuenta a las rickettsias y a las leptospiras como microorganismos causantes de enfermedad de manera individual, secuencial o en formas de coinfección manifestadas con síndromes febriles agudos.

Adicionalmente, en este estudio se identificó que la presencia de cerdos de cría aumentaba las posibilidades de ser un caso seroprevalente de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. En este sentido, estos hallazgos son similares a los anteriormente documentados en el estudio de base para esta investigación, en donde la presencia de cerdos de cría se asoció con los casos seroprevalentes contra *L. interrogans* (17). Las posibles explicaciones de la asociación entre los cerdos de cría y los casos seropreva-

lentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* se deben a que los cerdos domésticos infectados o enfermos eliminan leptospiros por la orina y contaminan los suelos y las fuentes hídricas (36,37) y que también existe evidencia de la infestación de cerdos por ectoparásitos del complejo *Amblyomma cajennense*, los cuales están implicados como vectores en el ciclo de infección de las rickettsias GFM (38,39).

La presencia de cultivos de yuca y la realización de prácticas de deforestación peridomicilio fueron factores asociados a los casos seroprevalentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* en el presente estudio. Al respecto, la presencia de cultivos en el peridomicilio atrae a roedores sinantrópicos y a pequeños mamíferos silvestres que se alimentan de los cultivos (40). Además, las prácticas de fragmentación del suelo y deforestación favorecen la interacción entre los roedores sinantrópicos, los mamíferos silvestres, los animales domésticos usados para actividades de agricultura, los vectores y los humanos, incrementando la exposición a estos dos agentes infecciosos (41,42).

En este análisis secundario de datos, se identificaron casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*. De igual modo, en un estudio realizado en 1000 militares de Honduras se estimó una proporción del 0,4% de casos seroincidentes contra ambos agentes infecciosos (43). Los estudios de investigación realizados en Colombia, por su parte, han caracterizado epidemiológicamente a los casos de coinfecciones por rickettsiosis GFM-leptospirosis. En relación con esto, en el Urabá antioqueño se detectó que en 220 individuos con síndrome febril de etiología no malárica, el 0,4% de los casos tenía coinfección por leptospirosis, rickettsiosis GFM y dengue (21). De igual manera, en Villeta, Cundinamarca, Colombia, en 5 de 104 (4,8%) pacientes febriles se detectó coinfección por leptospirosis-rickettsiosis GFM (27). La seroincidencia de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* estimada en el presente estudio, sumada a la evidencia de coinfecciones por ambas enfermedades reportada en estudios previos, sugiere que en la región del Urabá antioqueño, así como en otras regiones de Colombia, existen las condiciones necesarias que propician la transmisión de ambos microorganismos.

En el estudio fuente para este análisis secundario de datos, se determinó que en el año 2016 la seroincidencia en zonas rurales del Urabá antioqueño contra los serogrupos *L. interrogans* fue de 8,39% (23/274) [IC95%: 6,15-10,89 y contra otros serogrupos de especies de *Leptospira* fue de 6,20% (17/274) [IC96%: 3,73-8,26] (17). En el presente

análisis secundario de datos, se encontró que dos de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* tuvieron serología positiva contra serogrupos de *L. interrogans* y que uno de ellos fue seropositivo contra otros serogrupos de *Leptospira*. Debido a que las especies de leptospiros patógenas tienen diversos mecanismos de virulencia y patogenicidad que según su especie resultan en casos de leptospirosis de diferentes grados de severidad (2,3), y que además las rickettsias GFM generan casos de enfermedad que pueden llegar a ser letales (44), el reconocer que existen individuos que adquirieron la infección por ambos agentes patógenos durante una ventana de tiempo hace que sea prioritario reforzar la identificación de infecciones secuenciales o coinfecciones por leptospirosis-rickettsiosis GFM para brindar el tratamiento oportuno y evitar desenlaces fatales.

Las características individuales de los casos de co-exposición seroincidentes contra *Rickettsia-Leptospira* muestran que todos los casos fueron mujeres. Esto puede estar influenciado porque hubo una mayor pérdida de seguimiento de participantes del sexo masculino que se desplazaron en búsqueda de trabajo fuera de los municipios, y consecuentemente la mayoría de los participantes que continuaron el seguimiento en el T12 fueron mujeres (60,8%) (16,17). Adicionalmente, dos de estos casos se desempeñaron en ocupaciones en interiores, por lo tanto, se debe considerar aquellas condiciones de la vivienda como la presencia de roedores y garrapatas intradomicilio, los materiales de construcción de las viviendas y el contacto con animales domésticos, además de las prácticas y actitudes de las mujeres como posibles condiciones que favorecieron la presentación de casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*(10,45)

Por otra parte, la edad es un marcador de riesgo en común con otras enfermedades infecciosas transmitidas por vectores (46,47) En este estudio los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* tuvieron una mediana de edad dentro del rango de la adultez media. Esto es concordante con los hallazgos del estudio de base que determinó que las personas con rangos de edad entre 15-29 años y mayores de 46 años tenían mayores posibilidades de ser seroincidentes contra *L. interrogans* comparados con los menores de 15 años (17).

Las zonas urbanas o los centros poblados tienen condiciones que facilitan la seropositividad contra *Rickettsia* y *Leptospira* debido a los efectos propios de la urbanización;

aquí se tienen en cuenta la proximidad entre las viviendas, el incremento de la población de animales domésticos, el contacto con alcantarillados, la infestación por roedores y el aumento del contacto de los seres humanos con los vectores que infestan el intradomicilio y con los mamíferos silvestres presentes en el peridomicilio(48,49). Esto concuerda con que la mayoría de los casos de co-exposición seroincidente contra *Rickettsia-Leptospira* se hayan presentado en los centros poblados de las veredas estudiadas

Se ha comprobado en diversos estudios que diferentes especies de *Leptospira* pueden sobrevivir por meses en los suelos de tierra húmedos ricos en nitrato, hierro y cobre, inclusive con mayor frecuencia que en el agua, lo que sugiere que los suelos pueden ser hábitats naturales y un posible reservorio ambiental de las leptospiras (50). Adicionalmente, los suelos de tierra de ambientes interiores permiten a los ectoparásitos transmisores de las rickettsias, refugiarse de las condiciones climáticas adversas que dificultan su reproducción y aumentan su mortalidad (51). Por ende, las personas con viviendas construidas con pisos de tierra pueden tener un mayor contacto con las rickettsias y las leptospiras, el cual se puede identificar mediante la presencia de casos seroprevalentes y seroincidentes que indican la infección previa por estos microorganismos.

Por otro lado, al evaluar el papel de los animales domésticos sobre los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, en el estudio de base para este análisis secundario, se detectaron caninos y equinos seropositivos contra *Rickettsia* y contra *Leptospira*. Además, se determinó que una proporción de seropositividad mayor del 20% de estos animales domésticos estaba asociada con la seroprevalencia contra *Rickettsia* (15), y que la presencia de caninos de caza aumentaba 6,17 veces el riesgo de ser un caso seroincidente contra otros serogrupos de *Leptospira* diferentes a los serogrupos de *L. interrogans* (17). Por consiguiente, según la evidencia previamente mencionada, junto a la presencia de caninos y equinos en la mayoría de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* detectados en la presente investigación, apoyan la hipótesis de que estos animales domésticos puedan ser centinelas de la infección por estos agentes patógenos (52,53).

Igualmente, las aves domésticas como las gallinas, presentes en los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, están relacionadas de forma indirecta con la seropositividad contra estos dos microorganismos debido a que atraen a roedores silvestres y sinantrópicos por la presencia de alimentos y desechos en los gallineros (54). Por lo consiguiente, medidas orientadas al adecuado manejo de desechos, el mantenimiento de los gallineros y el control de roedores sinantrópicos serían una medida para evitar el contacto con ambos microorganismos y consecuentemente prevenir la transmisión accidental de estos microorganismos a los seres humanos.

Se tiene conocimiento de que los roedores actúan como reservorios de la *Leptospira*, debido a que este microorganismo infecta las células de los túbulos renales proximales y se excreta por la orina contaminando las fuentes hídricas y los suelos (2,55). Así mismo, en el Urabá antioqueño hay evidencia de roedores seropositivos contra *Rickettsia* según los hallazgos de un estudio que observó que el 43% de 335 roedores recolectados fue seropositivo contra este agente infeccioso (56). Además, como se mencionó previamente, el ciclo de infección de las rickettsias y las leptospiras tiene en común a mamíferos silvestres como las zarigüeyas, que actúan como hospederos amplificadores (57,58). Lo anterior, puede explicar la presencia de casos de co-exposición seroincidente contra *Rickettsia-Leptospira* en aquellos individuos que reportaron la presencia de roedores intradomicilio y zarigüeyas en el peridomicilio.

Es prioritario considerar estrategias enfocadas en la educación a la comunidad centradas en la preservación de la vegetación y el adecuado uso de los suelos, dado que la deforestación fue una práctica en común entre la mayoría de los casos de co-exposición seroincidentes contra *Rickettsia-Leptospira*. Con estas estrategias se evitarían los efectos relacionados con la deforestación sobre la abundancia y la distribución de las especies de vectores y animales, y consecuentemente, los cambios entre la interacción entre los animales, los vectores y los seres humanos que facilitan el contacto con las rickettsias y las leptospiras(42,59).

El presente estudio tuvo diversas limitaciones. En primer lugar, dada la proporción estimada de casos de co-exposición seroincidentes contra *Rickettsia-Leptospira*, no se pudieron analizar asociaciones con las covariables, por lo tanto, este estudio se limitó a

describir detalladamente las características epidemiológicas de estos casos. En segundo lugar, se reconoce que a pesar de que la encuesta del nivel de la vivienda fue diseñada para enfermedades transmitidas por vectores, no se tomaron en cuenta variables de actitudes y prácticas asociadas con *Leptospira* como el consumo de agua potable, el uso de calzado, nadar en aguas estancadas y la vacunación de animales domésticos (60).

En las limitaciones también se declara que existieron sesgos de información relacionados con: I) las pruebas medición de los títulos de anticuerpos para *Rickettsia* y para *Leptospira* debido a que no son 100% específicas ni sensibles (61,62); II) los sesgos de memoria de los participantes; III) la generalización a los demás miembros de la familia de las actitudes y prácticas que fueron reportadas por los jefes cabeza de hogar, tomando en cuenta que el estudio de base consideró que los comportamientos y hábitos fueron similares entre los miembros del hogar (15,17). Finalmente, se admite que se incurrió en un sesgo de selección dado que el estudio del cual se realizó el presente análisis secundario de datos no alcanzó la cobertura muestral estimada para los individuos, y debido a que se tuvo una pérdida seguimiento del 45,89% de los participantes analizados en el T12 (15–17).

4. Conclusiones

Los hallazgos de la presente investigación demostraron la co-exposición a bacterias del género *Rickettsia -Leptospira* en la región del Urabá antioqueño, zona en donde se han presentado brotes de rickettsiosis y en la que durante el periodo comprendido entre el año 2015 y el 2016 fue una de las regiones con mayor notificación de casos de leptospirosis (63)(64). Se debe resaltar que con los resultados de este estudio se encontró que los individuos pueden estar expuestos a ambos microorganismos manifestándose como casos seroprevalentes y/o como casos seroincidentes contra *Rickettsia -Leptospira*.

Las rickettsias y las leptospiras son microorganismos con un ciclo de infección complejo que involucran múltiples factores que pueden ser abordados desde la perspectiva ecoepidemiológica. Los hallazgos presentados demostraron que en el ser humano, siendo un hospedero accidental, existen marcadores de riesgo como la edad y el sexo masculino, factores individuales como la ocupación en exteriores y el antecedente de episodios febriles, y además factores a nivel de la vivienda como los materiales de construcción de las viviendas, la presencia de animales domésticos, sinantrópicos y silvestres en el peridomicilio, y las prácticas y actitudes humanas que plausiblemente facilitan el ciclo de transmisión de ambos microorganismos.

Las características de los casos seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira*, nos permiten identificar el perfil de aquellos individuos que estuvieron expuestos a estos agentes patógenos y fortalecer los sistemas de vigilancia en búsqueda de posibles casos subdiagnosticados y la identificación de los factores asociados a la presencia de casos clínicos de ambas enfermedades.

Tener conocimiento de la existencia de casos seroprevalentes y seroincidentes de co-exposición contra *Rickettsia-Leptospira* y además poder identificar los factores asociados, permitirá considerar la inclusión de la rickettsiosis dentro del sistema de vigilancia epidemiológica en Colombia; permitirá igualmente fortalecer y crear estrategias de implementación para mejorar la sospecha diagnóstica y el tratamiento oportuno de posibles coinfecciones y finalmente; crear medidas centradas en el mejora-

miento de las condiciones de vivienda, las medidas de sanidad, el acceso a los servicios públicos, el cuidado de los animales domésticos, el control de roedores y de infestación por ectoparásitos y la concientización sobre las prácticas de deforestación y fragmentación del suelo.

10. Agradecimientos

Un especial agradecimiento a los docentes Lisardo Osorio Quintero, Carlos Alberto Rojas Arbeláez y Juan Carlos Quintero Vélez por autorizar y suministrar los datos del estudio “Aspectos socioculturales, ecológicos y genéticos de la infección por agentes del género *Rickettsia* en el Urabá Antioqueño” para realizar el presente análisis secundario de datos. Así mismo, a los investigadores Omar Cantillo Barraza, Juan Carlos Quintero Vélez y Juan Camilo Méndez por participar activamente en la revisión y la supervisión de la presente investigación. A la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia y al programa de becas TDR (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) por el soporte académico, logístico y financiero en el desarrollo de

Referencias

1. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019 Mar;33(1):213–29. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552018300977>
2. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2015;25(387):65–97. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8_5
3. Picardeau M. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2017 May 6;15(5):297–307. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.5>
4. Chin VK, Basir R, Nordin SA, Abdullah M, Sekawi Z. Pathology and Host Immune Evasion During Human Leptospirosis: a Review. *Int Microbiol*. 2020;23(2):127–36.
5. Rydkina E, Turpin LC, Sahni SK. Rickettsia rickettsii infection of human macrovascular and microvascular endothelial cells reveals activation of both common and cell type-specific host response mechanisms. *Infect Immun*. 2010;78(6):2599–606.
6. Barreto ML, Teixeira MG, Carmo EH. Infectious diseases epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(3):192–5.
7. Pirofski LA, Casadevall A. The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(10):628–35.
8. Aragón T, Reingold A. Epidemiologic concepts for the prevention and control of infectious diseases. *Calif Digit Libr*. 2011;1–18.
9. Salmon-Mulanovich G, Simons MP, Flores-Mendoza C, Loyola S, Silva M, Kasper M, et al. Seroprevalence and risk factors for rickettsia and leptospira infection in Four Ecologically Distinct Regions of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(6):1391–400.
10. Padmanabha H, Hidalgo M, Valbuena G, Castaneda E, Galeano A, Puerta H, et al. Geographic variation in risk factors for SFG rickettsial and leptospiral exposure in Colombia. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2009;9(5):483–90.
11. Tomassone L, Berriatua E, De Sousa R, Duscher GG, Mihalca AD, Silaghi C, et al. Neglected vector-borne zoonoses in Europe: Into the wild. *Vet Parasitol* [Internet]. 2018;251(July 2017):17–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.12.018>
12. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):657–702.
13. Chikeka I, Dumler JS. Neglected bacterial zoonoses. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 May;21(5):404–15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15004358>
14. Cámara de comercio de Medellín para Antioquia. Perfil socioeconómico de la subregión del Urabá. *Inf Estud económicos*. 2019.
15. Quintero V. JC, Paternina T. LE, Uribe Y. A, Muskus C, Hidalgo M, Gil J, et al. Eco-epidemiological analysis of rickettsial seropositivity in rural areas of Colombia: A multilevel approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):1–19.
16. Quintero Vélez JC, Aguirre-Acevedo DC, Rodas JD, Arboleda M, Troyo A, Vega

- Aguilar F, et al. Epidemiological characterization of incident cases of Rickettsia infection in rural areas of Urabá region, Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(10):1–16.
17. Quintero Vélez JC, Rodas JD, Rojas Arbeláez C, Ko A, Wunder E. Leptospira infection in rural areas of Urabá region, Colombia: a prospective study. Yale: Pending publication; 2021.
 18. Ramírez R, Quintero JC, Rosado AP, Arboleda M, González VA, Agudelo-Flórez P. Leptospirosis y rickettsiosis reto diagnóstico en zonas endémicas de síndrome febril: reporte de un caso. *Biomé*. 2021;41(2).
 19. Acosta J, Urquijo L, Sepúlveda M, Mantilla G. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2006;11(12):177–86.
 20. Pacheco G. OE, Giraldo MR, Martines Duran M, Echevarría L. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos -Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. *Inf Quinc Epidemiol Nac [Internet]*. 2008;13(10):145–60. Disponible en: http://www.ins.gov.co/iqen/IQUEN/IQEN_vol_13_2008_num_10.pdf
 21. Arroyave E, Londoño AF, Quintero JC, Agudelo-Flórez P, Arboleda M, Díaz FJ, et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. *Biomedica*. 2013;33(SUPPL.1):99–107.
 22. Pérez-García J, Agudelo-Flórez P, Parra-Henao GJ, Ochoa JE, Arboleda M. Incidence and under-registration of leptospirosis between three diagnosis methods in an endemic region, Urabá, Colombia. *Biomedica*. 2019;39:150–62.
 23. Quintero Vélez JC, Mignone J, Osorio Quintero L, Rojas Arbeláez C. Sociocultural descriptions of febrile syndromes in rural areas of Urabá, Colombia: An exploration of “tick fever.” *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2019;29(3):0–2.
 24. Londoño AF, Acevedo-Gutiérrez LY, Marín D, Contreras V, Díaz FJ, Valbuena G, et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. *Ticks Tick Borne Dis [Internet]*. 2017;8(4):477–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.02.006>
 25. Portillo A, De Sousa R, Santibáñez S, Duarte A, Edouard S, Fonseca IP, et al. Guidelines for the Detection of Rickettsia spp. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2017;17(1):23–32.
 26. Harada Y, Hayashi M. Severe leptospirosis in a patient with positive serological test for spotted fever rickettsiosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):2018–20.
 27. Faccini-Martínez ÁA, Ramírez-Hernández A, Barreto C, Forero-Becerra E, Millán D, Valbuena E, et al. Epidemiology of spotted fever group rickettsioses and acute undifferentiated Febrile Illness in Villeta, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):782–8.
 28. Ferro B, Rodríguez A, Pérez M, Traveis B. Seroprevalencia de infección por Leptospirosis en barrios periféricos de Cali. *Biomédica*. 2006;26(2):250–7.
 29. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. 2017;15(8):502–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.45>
 30. Balraj P, Renesto P, Raoult D. Advances in Rickettsia Pathogenicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;105:94–105.
 31. Noden BH, Tshavuka FI, Van Der Colf BE, Chipare I, Wilkinson R. Exposure and

- risk factors to *Coxiella burnetii*, spotted fever group and typhus group rickettsiae, and *Bartonella henselae* among volunteer blood donors in Namibia. *PLoS One*. 2014;9(9):3–10.
32. El-Tras WF, Bruce M, Holt HR, Eltholth MM, Merien F. Update on the status of leptospirosis in New Zealand. *Acta Trop* [Internet]. 2018;188:161–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.08.021>
 33. Escandón-Vargas K, Osorio L, Astudillo-Hernández M. Seroprevalence and factors associated with *Leptospira* infection in an urban district of Cali, Colombia. *Cad Saude Publica*. 2017;33(5):e00039216.
 34. Weitzel T, Acosta-Jamett G, Jiang J, Martínez-Valdebenito C, Farris CM, Richards AL, et al. Human seroepidemiology of *Rickettsia* and *Orientia* species in Chile – A cross-sectional study in five regions. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2020 Nov;11(6):101503. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877959X20300741>
 35. Lau CL, Watson CH, Lowry JH, David MC, Craig SB, Wynwood SJ, et al. Human Leptospirosis Infection in Fiji: An Eco-epidemiological Approach to Identifying Risk Factors and Environmental Drivers for Transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):1–25.
 36. Fernandes JJ, Araújo Júnior JP, Malossi CD, Ullmann LS, da Costa DF, Silva MLCR, et al. High frequency of seropositive and carriers of *Leptospira* spp. in pigs in the semiarid region of northeastern Brazil. *Trop Anim Health Prod*. 2020;52(4):2055–61.
 37. Kurilung A, Chanchaithong P, Lugsomya K, Niyomtham W, Wuthiekanun V, Prapasarakul N. Molecular detection and isolation of pathogenic *Leptospira* from asymptomatic humans, domestic animals and water sources in Nan province, a rural area of Thailand. *Res Vet Sci* [Internet]. 2017;115(October 2016):146–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.03.017>
 38. Osava CF, Ramos V do N, Rodrigues AC, dos Reis Neto HV, Martins MM, Pascoal JO, et al. *Amblyomma sculptum* (*Amblyomma cajennense* complex) tick population maintained solely by domestic pigs. *Vet Parasitol Reg Stud Reports* [Internet]. 2016;6:9–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.11.002>
 39. Bermúdez SE, Eremeeva ME, Karpathy SE, Samudio F, Zambrano ML, Zaldivar Y, et al. Detection and identification of rickettsial agents in ticks from domestic mammals in eastern Panama. *J Med Entomol*. 2009;46(4):856–61.
 40. Mkenda PA, Ndakidemi PA, Mbega E, Stevenson PC, Arnold SEJ, Gurr GM, et al. Multiple ecosystem services from field margin vegetation for ecological sustainability in agriculture: scientific evidence and knowledge gaps.
 41. Morand S, Blasdell K, Bordes F, Buchy P, Carcy B, Chaisiri K, et al. Changing landscapes of Southeast Asia and rodent-borne diseases: decreased diversity but increased transmission risks. *Ecol Appl*. 2019;29(4):1–15.
 42. Scinachi CA, Takeda GACG, Mucci LF, Pinter A. Association of the occurrence of Brazilian spotted fever and Atlantic rain forest fragmentation in the São Paulo metropolitan region, Brazil. *Acta Trop* [Internet]. 2017;166:225–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.025>
 43. Chao C-C, Zhang Z, Belinskaya T, Chen H-W, Ching W-M. Leptospirosis and Rickettsial Diseases Sero-Conversion Surveillance Among U.S. Military Personnel in Honduras. *Mil Med*. 2021;00:1–6.

44. Quintero Vélez JC, Faccini-Martínez ÁA, Rodas González JD, Díaz FJ, Ramírez García R, Somoyar Ordosgoitia P, et al. Fatal *Rickettsia rickettsii* infection in a child, Northwestern Colombia, 2017. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2019;10(5):995–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.05.009>
45. Berrian AM, Martínez-López B, Quan V, Conrad PA, van Rooyen J, Simpson GJG, et al. Risk factors for bacterial zoonotic pathogens in acutely febrile patients in Mpumalanga Province, South Africa. *Zoonoses Public Health*. 2019;66(5):458–69.
46. Rodríguez-Monguí E, Cantillo-Barraza O, Prieto-Alvarado FE, Cucunubá ZM. Heterogeneity of *Trypanosoma cruzi* infection rates in vectors and animal reservoirs in Colombia: A systematic review and meta-analysis. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2019;12(1):1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3541-5>
47. Cárdenas MIE, Herrera VM, Montoya MCM, Parra AL, Moncayo ZMZ, García JPF, et al. Heterogeneity of dengue transmission in an endemic area of Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(9):1–15.
48. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5).
49. Piotrowski M, Rymaszewska A. Expansion of tick-borne rickettsioses in the world. *Microorganisms*. 2020;8(12):1–28.
50. Bierque E, Thibeaux R, Girault D, Soupé-Gilbert ME, Goarant C. A systematic review of *Leptospira* in water and soil environments. *PLoS One*. 2020;15(1):1–22.
51. Burtis JC, Yavitt JB, Fahey TJ, Ostfeld RS. Ticks as Soil-Dwelling Arthropods: An Intersection between Disease and Soil Ecology. *J Med Entomol*. 2019;56(6):1555–64.
52. Bowser NH, Anderson NE. Dogs (*Canis familiaris*) as sentinels for human infectious disease and application to Canadian populations: A systematic review. *Vet Sci*. 2018;5(4).
53. Souza CE, Camargo LB, Pinter A, Donalisio MR. High seroprevalence for *Rickettsia rickettsii* in equines suggests risk of human infection in silent areas for the Brazilian spotted fever. *PLoS One*. 2016;11(4):11–9.
54. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(4):11–8.
55. Boey K, Shiokawa K, Rajeev S. *Leptospira* infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8):1–24.
56. Quintero JC, Londoño AF, Díaz FJ, Agudelo-Flórez P, Arboleda M, Rodas JD. Ecoepidemiología de la infección por rickettsias en roedores, ectoparásitos y humanos en el noroeste de Antioquia, Colombia. *Biomedica*. 2013;33(SUPPL.1):38–51.
57. Lopes MG, Muñoz-Leal S, de Lima JTR, Fournier GF da SR, Acosta I da CL, Martins TF, et al. Ticks, rickettsial and erlichial infection in small mammals from Atlantic forest remnants in northeastern Brazil. *Int J Parasitol Parasites Wildl* [Internet]. 2018;7(3):380–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.10.001>
58. Samrot A V., Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chandrasekaran S, Palanisamy R, et al. Leptospiral infection, pathogenesis and its diagnosis—a review. *Pathogens*.

- 2021;10(2):1–30.
59. Herrera JP, Wickenkamp NR, Turpin M, Baudino F, Tortosa P, Goodman SM, et al. Effects of land use, habitat characteristics, and small mammal community composition on leptospira prevalence in northeast madagascar. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2020;14(12):1–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008946>
 60. Center for Disease Control and Prevention. Leptospirosis [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2015 [cited 2021 Sep 22]. p. 1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/leptospirosis/prevention/index.html>
 61. Marquez A, Djelouadji Z, Lattard V, Kodjo A. Overview of laboratory methods to diagnose leptospirosis and to identify and to type leptospire. Int Microbiol. 2017;20(4):184–93.
 62. Anaya E, Morón C, Arias P, Chauca J, Román R. Evaluación de pruebas de Elisa e inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos IgM contra Rickettsiosis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2008;25(3):336–9.
 63. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 52 año 2015. Inst Nac Salud. 2015;1–72.
 64. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 52 año 2016. Inst Nac Salud [Internet]. 2016;27–36. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2016 Boletín epidemiológico semana 52 -.pdf](http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052%20-%20.pdf)