

# INTERACCIÓN AMBIENTAL-LEPTOSPIROSIS CANINA ESTABLECIDA MEDIANTE METAANÁLISIS PARA PRIORIZAR NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

## *ENVIRONMENTAL-CANINE LEPTOSPIROSIS INTERACTION ESTABLISHED BY META-ANALYSIS TO PRIORITISE RESEARCH NEEDS*

Jair Muñoz-Zambrano <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Carrera de Medicina Veterinaria, Escuela Superior Politécnica Agropecuaria de Manabí Manuel Félix López. Calceta, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2224-0512>. Correo: [jair.zambrano@espam.edu.ec](mailto:jair.zambrano@espam.edu.ec)

Ernesto Antonio Hurtado <sup>2\*</sup>

<sup>2</sup> Carrera de Medicina Veterinaria, Escuela Superior Politécnica Agropecuaria de Manabí Manuel Félix López. Calceta, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2574-1289>. Correo: [ernestohurta@gmail.com](mailto:ernestohurta@gmail.com)

**\* Autor para correspondencia:** [ernestohurta@gmail.com](mailto:ernestohurta@gmail.com)

### Resumen

Este estudio de revisión bibliográfica se centra en la leptospirosis canina con la finalidad de evaluar la relación entre precipitación y leptospirosis, identificar la región más afectada y justificar estudios adicionales mediante un metaanálisis. La metodología incluye el análisis de relación entre precipitación y casos de leptospirosis (1994-2013), la exploración de la incidencia por regiones en Ecuador mediante análisis de correspondencia y un metaanálisis global de la interacción entre factores ambientales de 106 artículos de distintas bases de datos. Los resultados muestran una relación exponencial significativa entre leptospirosis y precipitación en Ecuador, destacando la importancia de las condiciones climáticas en la evaluación de riesgos. La región costa, especialmente Manabí, es la más afectada, con una sólida asociación entre leptospirosis y varios hospederos (perros, cerdos, ratas y múltiples animales). El metaanálisis subraya la importancia de factores como inundaciones, suelos y eventos de lluvia, que representan el 52.4% de la variación en la literatura analizada. En contraste, otros elementos carecen de relevancia, lo que indica la necesidad de priorizar investigaciones y estrategias específicas. En conclusión, se proporciona una visión integral de la leptospirosis canina, destacando la importancia de factores climáticos y ambientales para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control en Ecuador.

**Palabras clave:** climatología; ecología animal; política de la salud; veterinaria

### Abstract

*This literature review study focuses on canine leptospirosis with the purpose of evaluating the relationship between precipitation and leptospirosis, identifying the most affected region and justifying additional studies through a meta-analysis. The methodology includes the analysis of the relationship between precipitation and cases of leptospirosis (1994-2013), the exploration of the incidence by region in Ecuador through correspondence analysis and a global meta-analysis of the interaction between environmental factors of 106 articles from different databases. The results show a significant exponential relationship between leptospirosis and precipitation in Ecuador, highlighting the importance of climatic conditions in risk assessment. The coastal region, especially Manabí, is the most affected, with a solid association between leptospirosis and several hosts (dogs, pigs, rats and multiple animals). The meta-analysis highlights the importance of factors such as floods, soils and rainfall events, which account for 52.4% of the variation in the literature analyzed. In contrast, other elements lack relevance, indicating the need to prioritize specific research and strategies. In conclusion, a comprehensive view of canine leptospirosis is provided, highlighting the importance of climatic and environmental factors to develop effective prevention and control strategies in Ecuador.*

**Keywords:** climatology; animal ecology; health policy; veterinary medicine

**Fecha de recibido:** 30/06/2024

**Fecha de aceptado:** 15/08/2024

**Fecha de publicado:** 04/09/2024

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone fortalecer la vigilancia de la leptospirosis mediante la "Iniciativa Una Salud" para abordar la mortalidad global, mejorar la vigilancia y establecer medidas de control. Se destaca la eficacia de involucrar a los perros en este enfoque (Sohn-Hausner *et al.*, 2023). La "Iniciativa Una Salud" reconoce la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental, argumentando que la salud humana está vinculada a la de los animales y al estado del entorno compartido (Destoumieux-Garzón *et al.*, 2018). La leptospirosis, una enfermedad zoonótica globalmente importante, presenta alta morbilidad y mortalidad en humanos y animales, siendo un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en climas tropicales y subtropicales cálidos y húmedos (Karpagam y Ganesh, 2020; Torgerson *et al.*, 2015).

Lo anterior, se observa en países como: Costa Rica, Perú y Ecuador que presentan las mayores tasas de leptospirosis a nivel mundial, siendo Ecuador, el país donde la enfermedad es considerada endémico (Schneider *et al.*, 2017). Los brotes ocurren durante el invierno, con lluvias intensas e inundaciones, contaminándose el entorno con la orina de animales infectados (Chiriboga *et al.*, 2015). Ecuador está

constantemente en riesgo, especialmente durante las lluvias intensas cíclicas asociadas con el fenómeno del Niño (Cañadas-López, 2016; Cañadas-López *et al.* 2023; Cañadas-López *et al.* 2023a; Cañadas-López *et al.* 2023b); además, Calvopiña *et al.* (2023) enfatizan que, la leptospirosis es una enfermedad zoonótica reemergente y representa un peligro actual para la salud pública en Ecuador.

El género *Leptospira*, compuesto por 10 especies patógenas y más de 250 serotipos, afecta a prácticamente todos los mamíferos, sirviendo como reservorio o hospedadores accidentales (Bourhy *et al.*, 2014). La transmisión persona a persona es rara y la infección humana ocurre por contacto con la orina u otros fluidos de animales infectados, así como con tierra o agua contaminada (Costa *et al.*, 2015). Aunque hay pocos informes de posible transmisión de perro a humano, determinar la fuente de infección es complicado cuando ambos comparten un entorno (Douchet *et al.*, 2022). Los seres humanos pueden contraer esta infección por contacto directo con animales infectados o indirectamente a través del contacto con agua o suelo contaminados por la orina de animales portadores de *Leptospira* patógena. Varios animales, incluidas ratas, caballos, vacas, perros, gatos, búfalos y cerdos, pueden albergar la bacteria en sus riñones durante y después de una infección, facilitando la transmisión a otros animales y humanos (Narkkul *et al.*, 2021). La leptospirosis, infradiagnosticada, presenta síntomas iniciales asintomáticos y no patognomónicos, siendo fácilmente confundida con otras enfermedades febriles-hemorrágicas como la gripe, hepatitis, dengue y hantavirus (Torgerson *et al.*, 2015).

Aunque las poblaciones caninas pueden ser reservorios de *Leptospira* del serotipo Canicola, se cree que los perros son susceptibles a otros serotipos, los cuales pueden ser adquiridos por los perros debido al deambular por el entorno, interactuando con el agua, el suelo, mamíferos salvajes o silvestres (Santos *et al.*, 2021). Existen posibilidades de que se infecten y excreten *Leptospira* en su orina durante períodos de días o semanas, incluso en proximidad a sus dueños. En regiones donde el serotipo Canicola nunca ha sido identificado, los perros podrían desempeñar un papel en la transmisión de la leptospirosis a los humanos a través de este mecanismo. No solo actúan como centinelas que reflejan la contaminación ambiental, sino también como posibles "vectores" que facilitan la transmisión de la leptospirosis de origen salvaje a los humanos (Ullmann *et al.*, 2017).

Estudios centrados en evaluar el papel de las variables tanto ecológicas como sociodemográficas o domésticas en las infecciones caninas son limitados y sugieren una revisión de sus resultados (Lelu *et al.*, 2015). Los casos de leptospirosis canina también pueden servir como centinela de una mayor exposición ambiental, lo que indica un mayor riesgo también para los humanos (Balboni *et al.*, 2022). Aunque se desconoce el motivo exacto de la reemergencia de la leptospirosis en caninos, existen múltiples factores potenciales para esta posible tendencia (Sohn-Hausner *et al.*, 2023). La investigación documental realizada planteo evaluar la relación precipitación y casos de Leptospirosis entre 1994-2013, identificar la región del Ecuador relacionada con la leptospirosis periodo 1919-2021 y justificar la necesidad de realizar estudios sobre la leptospirosis canina mediante metaanálisis.

## Materiales y métodos

Para evidenciar la relación entre la Leptospirosis y la precipitación en el Ecuador, se accedió a un estudio que tiene un registro de 20 años de los casos de Leptospirosis en el Ecuador para el periodo 1994-2013 (Cartelle Gestal *et al.*, 2015). Además, con finalidad de obtener los datos de precipitación se accedió a Google Earth Engine, donde se obtuvieron los datos de precipitación mediante el siguiente código Java:

```
var dataset = ee.FeatureCollection("USDOS/LSIB_SIMPLE/2017");
var Ecuador = dataset.filter(ee.Filter.eq('country_na', 'Ecuador'));
var CHIRPS = ee.ImageCollection('UCSB-CHG/CHIRPS/PENTAD');
var precip = CHIRPS.filterDate('1994-01-01', '2013-12-31');
var chart = ui.Chart.image.series({
  imageCollection: precip,
  region: Ecuador,
  reducer: ee.Reducer.mean(),
  scale: 1000,
  xProperty: 'system:time_start'})
.setOptions({ title: 'Precipitation Full Time Series',
  vAxis:{title: 'mm/pentad'}});
print(chart);
```

Asimismo, se empleó un análisis de regresión para investigar la relación entre la precipitación promedio anual y la incidencia de Leptospirosis en Ecuador. Se empleó el valor de  $p \leq 0,05$  para determinar la fuerza y tendencia de estas dos variables.

## Incidencia de la Leptospirosis por regiones en el Ecuador

Para este objetivo se empleó la información generada por Calvopiña *et al.* (2023), donde se hace una reseña de artículos sobre *Leptospira* spp. en publicaciones del Ecuador entre el 1919-2021. Para su análisis se empleará un análisis de correspondencia de la información recabada.

## Explorar los factores climáticos teóricos de la reemergencia de la leptospirosis canina

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre leptospirosis canina mediante el rastreo de las bases de datos electrónicas Scopus, Taylor and Francis, Elsevier, Kluwer, Scielo, PMC y ScienceDirect, empleando las claves de búsqueda: "Leptospira", "Leptospirosis", "Canine" y "Dogs" en relación con los factores ambientales. Los artículos considerados para el metaanálisis fueron estudios transversales, de casos y controles o de cohortes publicados en revistas revisadas por pares entre enero de 1961 al 2022 y escritos en inglés. En una segunda etapa se eliminaron artículos duplicados, artículos sin relación sobre leptospirosis canina y artículos sin texto completo disponible. Como paso final, se examinaron las referencias de los artículos seleccionados y se recuperaron de la literatura los artículos que cumplían los criterios de inclusión de las bases de datos mencionadas o de Google Scholar.

Se identificaron y analizaron factores ambientales relevantes para la leptospirosis canina a partir de 116 artículos. Se extrajeron datos clave, como autores, año, país, año(s) de muestreo y fecha de publicación. Se calcularon los odds ratio (OR = ad/bc) para la leptospirosis canina en relación con factores como lluvia,

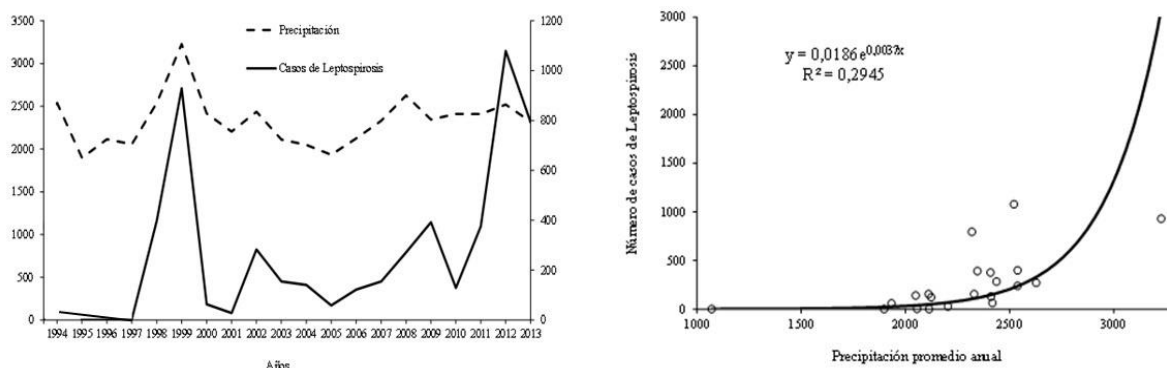
humedad, eventos de lluvia extremos, desastres naturales, inundaciones, temperatura, cambio climático, suelo, agua (cuerpos de agua), variación de estaciones e higiene pública. El Metaanálisis se llevó a cabo utilizando el software *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA free 10 day v4 trial). Se aplicó el modelo de efecto fijo combinado, asumiendo un efecto común entre los estudios y cualquier variabilidad como error de muestreo. Además, se utilizó el modelo de efecto aleatorio combinado para considerar la variabilidad inherente entre estudios, asumiendo que los efectos verdaderos pueden variar por localidad. Se ejecutó una Prueba de Homogeneidad para evaluar la consistencia de los resultados entre estudios (Chang y Hoaglin, 2017).

## Resultados y discusión

### Relación Leptospirosis y precipitación en el Ecuador (1994 - 2013)

En la figura 1, se representa la relación entre la precipitación anual y los casos de leptospirosis entre 1994 y 2013. Se evidencia un aumento significativo en los casos de Leptospirosis en coincidencia con el incremento de la precipitación para ese periodo. La naturaleza exponencial de esta relación fue significativa ( $p < 0.05$ ). Este hallazgo destaca la importancia de considerar las condiciones climáticas al evaluar y abordar los riesgos asociados a la Leptospirosis.

Existió una significancia entre casos de Leptospirosis y la precipitación en el Ecuador para el período 1994-2013. Estos resultados pueden ser comparados con Lau *et al.* (2010); Wynwood *et al.* (2014); Arias-Monsalve y Builes-Jaramillo (2019). En el Ecuador, la humedad persistente y las precipitaciones regulares durante la época de lluvia son las mejores condiciones para la diseminación de la Leptospirosis. En países con eventos climatológicos como El Fenómeno del Niño o Los Monzones, otro factor importante es la interacción con animales no relacionados con el trabajo como los perros contribuyen potencialmente significativamente a la transmisión de la Leptospirosis en diversos países.



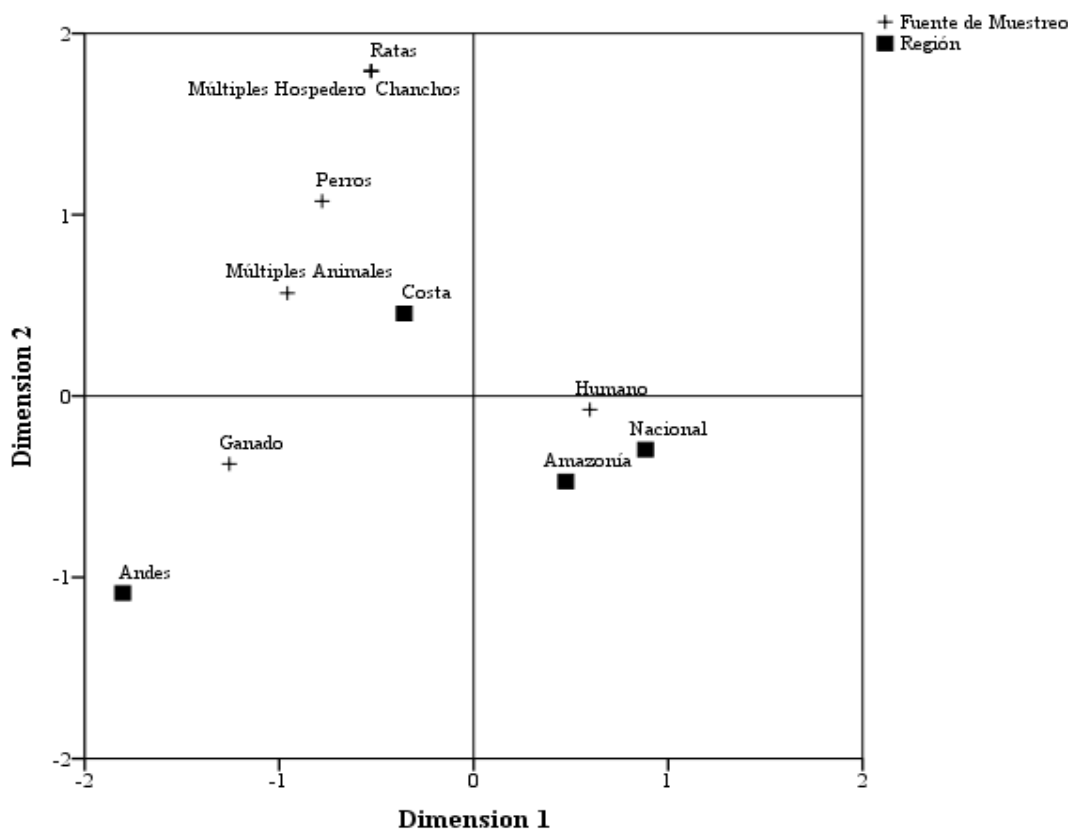
**Figura 1.** Relación precipitación-casos de Leptospirosis para el periodo 1994-2013 (izquierdo) y la relación precipitación casos de Leptospirosis (derecha) ( $p \leq 0,05$ ).

La leptospirosis se encuentra en la interfaz hombre-animal-medio ambiente y representa un reto para la salud pública y la sanidad animal (Mason *et al.*, 2016; Kurilung *et al.*, 2017; Narkkul *et al.*, 2021). Los resultados obtenidos en este estudio representan un hito pionero en Ecuador, constituyendo un avance revelador en la comprensión de los factores que contribuyen a la propagación de la enfermedad. La intensificación de la

investigación en este campo no solo proporcionará información invaluable para la salud pública, sino que también posibilitará el desarrollo de estrategias de prevención y control específicamente adaptadas a las condiciones del país.

### Relación Leptospirosis y precipitación en el Ecuador (1919 - 2021)

El resultado del análisis de correspondencia para la Leptospirosis en el Ecuador entre 1919 al 2021 se presenta en la Figura 2, donde se observa que, la primera dimensión abarcó el 65% de la inercia, ubicando al lado izquierdo superior a la región costa relacionando las fuentes de muestras positivas de Leptospirosis con perros, cerdos, ratas, múltiples hospederos y múltiples animales. Esta relación sugiere una complejidad en la dinámica de transmisión de la leptospirosis en la región, destacando la importancia de los perros entre otras múltiples especies como posibles contribuyentes al ciclo de infección. Difiriendo de los patrones de la Leptospirosis (izquierdo bajo) asociado al ganado. Mientras que la Amazonía y el nivel nacional estuvieron asociados a la Leptospirosis con humanos.



**Figura 2.** Biplot de análisis de correspondencia entre regiones del Ecuador y fuentes de muestro de la Leptospirosis, basado al estudio de Calvopiña *et al.* (2023).

De acuerdo con Calvopiña *et al.* (2023) en 102 años se han producido un total de 0,46 artículos sobre la Leptospirosis por año en el Ecuador, concluyendo que es un área de estudio con poca atención en el país. La región costa ha sido la más investigada con 28 estudios que representaron el 60% y Manabí en sus zonas



rurales es la más estudiada (12/47) estudios, donde se han confirmado brotes de leptospirosis (Núñez-González *et al.*, 2020). Así, en Portoviejo durante la estación seca del 2009 se registró para perros en 21/30 muestras (70%) dieron positivo para *Leptospira* spp. Orlando *et al.* (2020) en un estudio de la Costa en el centro de rescate de animales de Guayaquil, provincia del Guayas, reportaron que, todos los animales domésticos y salvajes fueron seropositivos para *Leptospira* spp., siendo los serotipos de *L. interrogans*, *canicola*, *hardjo* e *icterohaemorrhagiae* los más frecuentemente identificados.

La asociación entre Leptospirosis con perros, cerdos, ratas, múltiples hospederos y múltiples animales en la región costa sugiere: investigar la prevalencia y distribución de la Leptospirosis en la región costera, con un enfoque en las fuentes mencionadas; además, el estudio de la relación entre los hospederos identificados en el análisis y su papel en la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, en este estudio ya se ha establecido una relación Leptospirosis y precipitación, sería deseable analizar cómo los patrones de precipitación podrían contribuir a la propagación de la Leptospirosis en la región costera en relación con las características geográficas.

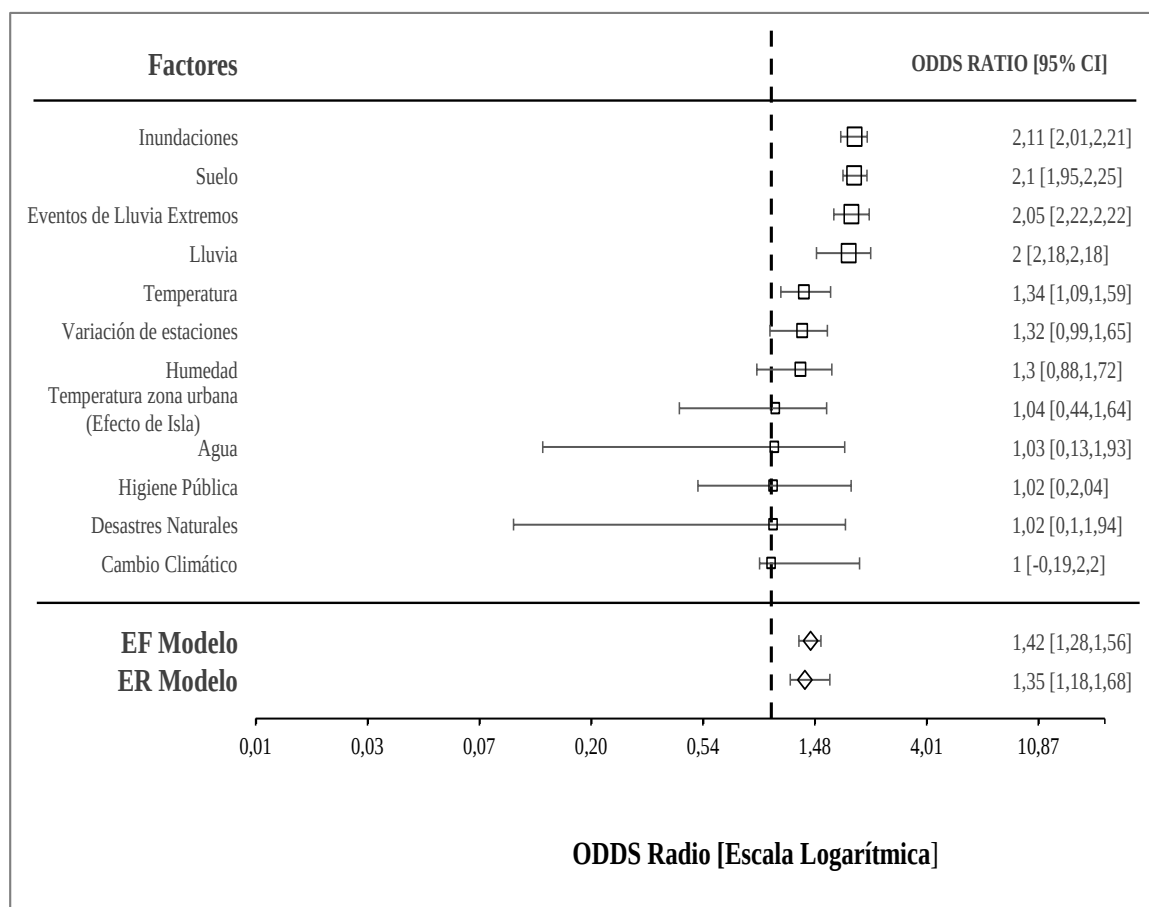
### Metaanálisis interacción Leptospirosis y factores ambientales

En la Tabla 1 se resumen la estadística del Metaanálisis. El efecto fijo combinado sugiere que existe una asociación altamente significativa directamente proporcional entre factores ambientales y la leptospirosis canina. Igualmente, el efecto aleatorio combinado muestra una asociación altamente significativa, el valor de OR de 1,35 indica un aumento en el Odds de la leptospirosis. La prueba de homogeneidad Q no muestra una evidencia significativa en la heterogeneidad entre los estudios meta analizados. No obstante, el valor de Tau-squared ( $T^2$ ) sugiere que existe una moderada heterogeneidad en los estudios analizados, respaldando la elección del modelo de efectos aleatorios.

**Tabla 1:** Estadística del metaanálisis realizado para establecer la relación ambiente y leptospirosis canina, proveniente de 116 artículos.

| Parámetros                 | Estimación<br>ODDS radio | Intervalo de<br>Confianza (95%) | Valor de<br>p | Tau-squared |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|-------------|
| Efecto fijo combinado      | 1.42                     | 1.27-1.56                       | 0.000001      |             |
| Efecto aleatorio combinado | 1.35                     | 1.19-1.69                       | 0.00001       |             |
| Prueba de homogeneidad     | Q= 38.61                 | GI = 11                         | 0.99          | 38.55       |

Por otro lado, en la figura 3 se observa la alta significancia para los factores Inundaciones, Suelos, Eventos de lluvia extremos y Lluvia, estudios que abarcan el 52.4% de la literatura de este estudio.



**Figura 3.** Figura de bosque del metaanálisis sobre la relación factores climáticas y Leptospirosis, según base las bases de datos (Scopus, Taylor and Francis, Elsevier, Kluwer, Scielo, PMC y ScienceDirect).

El Metaanálisis, utilizando el modelo efecto fijo combinado y aleatorio, revela una asociación altamente significativa y directamente proporcional entre factores ambientales como inundaciones, suelos, eventos de lluvia extremos y lluvia, y la leptospirosis canina. Estos factores representan el 52,4% de la literatura del estudio y son significativos en el análisis de Odds radio e intervalo de confianza. Sin embargo, otros factores analizados tienen un número limitado de estudios e intervalos de confianza imprecisos. Se pretende tener una visión integral de las interacciones entre estos factores ambientales y la leptospirosis canina, con la intención de ofrecer directrices más efectivas en salud pública para la prevención y gestión de la enfermedad, considerando aspectos ambientales clave y promoviendo estrategias adaptadas a contextos específicos.

En este contexto, el cambio climático, incluyendo la variación de la temperatura y patrones de precipitación, se anticipa como un factor influyente en enfermedades como la Leptospirosis, facilitando la supervivencia de patógenos y alterando la proximidad a hábitats humanos (Ebi y Hess, 2020). La transmisión de *Leptospira*, que ocurre en cuerpos de agua contaminados con orina, se ve afectada por el entorno de hospedadores naturales, como perros (Grimm *et al.*, 2020). Según Smith *et al.*, (2022) las islas de calor urbanas,



caracterizadas por temperaturas más altas en áreas urbanas, pueden aumentar la supervivencia de *Leptospira* spp. en estos entornos. La presencia de basura y aguas residuales, asociada a más roedores, se vincula con un mayor riesgo de leptospirosis, subrayando la importancia de estos factores en entornos urbanos (Reis *et al.*, 2008). La dinámica de poblaciones de perros errantes y las interacciones con humanos-medio ambiente tras desastres naturales requieren más investigación para comprender mejor el potencial de propagación de enfermedades (Majur *et al.*, 2014; Sohn-Hausner *et al.*, 2023).

## Conclusiones

Este estudio ha demostrado una relación significativa entre la precipitación y los casos de leptospirosis en Ecuador entre 1994-2013 y ha identificado a la región costera, especialmente Manabí, como una zona con alta incidencia de la enfermedad, particularmente en perros. Los resultados del metaanálisis indican que factores ambientales como inundaciones y lluvias extremas están significativamente asociados con la leptospirosis canina, representando el 52.4%. En contraste, otros factores como temperatura, variación de estaciones, humedad, temperatura urbana, agua, higiene pública, desastres naturales y cambio climático mostraron menor relevancia.

Estos hallazgos refieren que, las condiciones húmedas favorecen la propagación de la leptospirosis y resaltan la importancia de considerar los factores ambientales en su gestión y prevención. Las estrategias de salud pública deben enfocarse en el manejo adecuado de residuos y aguas residuales en áreas urbanas y en la implementación de campañas de concienciación y vacunación en zonas de alta incidencia.

El estudio reconoce las limitaciones de que muchos estudios serios analizados mediante el metaanálisis, provenientes de la base de datos Scopus, Taylor and Francis, Elsevier, Kluwer, Scielo, PMC y ScienceDirect se han realizado en otros países. Esto significa que, los resultados obtenidos en el exterior no son directamente aplicables a la realidad de Ecuador. Además, hay una falta de estudios específicos en ciertas áreas y hospederos dentro del país.

Se recomienda que futuras investigaciones exploren la relación entre precipitación y propagación de la leptospirosis en diferentes regiones, identifiquen y controlen las fuentes de infección en la región costera, y analicen el impacto del cambio climático en la epidemiología de la enfermedad para desarrollar modelos predictivos y mejorar la prevención y el control.

## Referencias

- Arias-Monsalve, C., & Builes-Jaramillo, A. (2019). Impact of El Niño-Southern oscillation on human leptospirosis in Colombia at different spatial scales. *JIDC*, 13(12), 1108-1116.
- Balboni, A., Mazzotta, E., Boniotti, M. B., Bertasio, C., Bellinati, L., Lucchese, L., Battilani, M., Ceglie, L., Marchione, S., Esposito, G., & Natale, A. (2022). Outbreak of *Leptospira borgpetersenii* Serogroup Sejroe Infection in Kennel: The Role of Dogs as Sentinel in Specific Environments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph19073906>.

- Bourhy, P., Collet, L., Brisse, S., & Picardeau, M. (2014). *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 64, 4061–4067. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.066597-0>.
- Calvopiña, M., Romero-Alvarez, D., Vasconez, E., Valverde-Muñoz, G., Trueba, G., Garcia-Bereguian, M. A., & Orlando, S. A. (2023). Leptospirosis in Ecuador: Current Status and Future Prospects. In *Tropical Medicine and Infectious Disease* (Vol. 8, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8040202>.
- Cañadas-López, A., Rade, D., Dominguez, J.M., Murillo, I., & Molina, C. (2016). *Modelación forestal como Innovación tecnológica para el manejo silvicultural y aprovechamiento económico de la Balsa, Región Costa-Ecuador*.
- Cañadas-López, Á., Gamboa-Trujillo, P., Buitrón-Garrido, S., Medina-Torres, B., Vargas-Hernández, J. J., & Wehenkel, C. (2023a). Thinning Levels of Laurel Natural Regeneration to Establish Traditional Agroforestry Systems, Ecuadorian Amazon Upper Basin. *Forests*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/f14040667>.
- Cañadas-López, Á., Gamboa-Trujillo, P., Buitrón-Garrido, S., Medina-Torres, B., Velasco, C., Vargas-Hernández, J. de J., & Wehenkel, C. (2023b). Laurel Regeneration Management by Smallholders to Generate Agroforestry Systems in the Ecuadorian Amazon Upper Basin: Growth and Yield Models. *Forests*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/f14061174>.
- Cartelle Gestal, M., Holban, A. M., Escalante, S., & Cevallos, M. (2015). Epidemiology of tropical neglected diseases in Ecuador in the last 20 years. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138311>.
- Chang, B. H., & Hoaglin, D. C. (2017). Meta-analysis of odds ratios. *Medical Care*, 55(4), 328–335. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000696>.
- Chiriboga, J., Barragan, V., Arroyo, G., Sosa, A., Birdsell, D. N., España, K., Mora, A., Espín, E., Mejía, M. E., Morales, M., Pinargote, C., Gonzalez, M., Hartskeerl, R., Keim, P., Bretas, G., Eisenberg, J. N. S., & Trueba, G. (2015). High prevalence of intermediate leptospira spp. DNA in febrile humans from urban and rural Ecuador. *Emerging Infectious Diseases*, 21(12), 2141–2147. <https://doi.org/10.3201/eid2112.140659>.
- Destoumieux-Garzón, D., Mavingui, P., Boetsch, G., Boissier, J., Darriet, F., Duboz, P., Fritsch, C., Giraudoux, P., Roux, F. Le, Morand, S., Paillard, C., Pontier, D., Sueur, C., & Voituren, Y. (2018). The one health concept: 10 years old and a long road ahead. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 5, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014>.
- Douchet, L., Goarant, C., Mangeas, M., Menkes, C., Hinjoy, S., & Herbreteau, V. (2022). Unraveling the invisible leptospirosis in mainland Southeast Asia and its fate under climate change. *Science of the Total Environment*, 832, 155018. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155018>.
- Ebi, K. L., & Hess, J. J. (2020). Health risks due to climate change: Inequity in causes and consequences. *Health Affairs*, 39(12), 2056–2062. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01125>.

- Grimm, K., Rivera, N. A., Fredebaugh-Siller, S., Weng, H. Y., Warner, R. E., Maddox, C. W., & Mateus-Pinilla, N. E. (2020). Evidence of leptospira serovars in wildlife and leptospiral dna in water sources in a natural area in eAst-Central Illinois, USA. *Journal of Wildlife Diseases*, 56(2), 316–327. <https://doi.org/10.7589/2019-03-069>.
- Karpagam, K. B., & Ganesh, B. (2020). Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. In *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 39, Issue 5, pp. 835–846). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03797-4>.
- Kurilung, A., Chanchaithong, P., Lugsomya, K., Niyomtham, W., Wuthiekanun, V., & Prapasarakul, N. (2017). Molecular detection and isolation of pathogenic *Leptospira* from asymptomatic humans, domestic animals and water sources in Nan province, a rural area of Thailand. *Research in Veterinary Science*, 115, 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.03.017>.
- Lau, C. L., Smythe, L. D., Craig, S. B., & Weinstein, P. (2010). Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: Fuelling the fire? In *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 104, Issue 10, pp. 631–638). <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002>.
- Lelu, M., Muñoz-Zanzi, C., Higgins, B., & Galloway, R. (2015). Seroepidemiology of leptospirosis in dogs from rural and slum communities of Los Rios Region, Chile. *BMC Veterinary Research*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0341-9>.
- Major, A., Schweighauser, A., & Francey, T. (2014). Increasing incidence of canine leptospirosis in Switzerland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(7), 7242–7260. <https://doi.org/10.3390/ijerph110707242>.
- Mason, M. R., Encina, C., Sreevatsan, S., & Muñoz-Zanzi, C. (2016). Distribution and Diversity of Pathogenic *Leptospira* Species in Peri-domestic Surface Waters from South Central Chile. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004895>.
- Narkkul, U., Thaipadungpanit, J., Srisawat, N., Rudge, J. W., Thongdee, M., Pawarana, R., & Pan-ngum, W. (2021). Human, animal, water source interactions and leptospirosis in Thailand. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82290-5>.
- Núñez-González, S., Gault, C., Granja, P., & Simancas-Racines, D. (2020). Spatial patterns of leptospirosis in Ecuador, 2013–2018. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(7), 545–548. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz124>.
- Orlando, S. A., Perez, A., Sanchez, E., de la Cruz, C., Rugel, O., & Garcia-Bereguian, M. A. (2020). High seroprevalence of anti-*Leptospira* spp. antibodies in domestic and wild mammals from a mixed-use rescue center in Ecuador: Lessons for “One Health” based conservation strategies. *One Health*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100140>.
- Reis, R. B., Ribeiro, G. S., Felzemburgh, R. D., Santana, F. S., Mohr, S., Melendez, A. X., ... & Ko, A. I. (2008). Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS neglected tropical diseases*, 2(4), e228. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000228>.

- Santos, C. M., Dias, G. C. D. R. S., Saldanha, A. V. P., Esteves, S. B., Cortez, A., Guedes, I. B., Heinemann, M. B., Gonçalves, A. P., & Miotto, B. A. (2021). Molecular and serological characterization of pathogenic *Leptospira* spp. isolated from symptomatic dogs in a highly endemic area, Brazil. *BMC Veterinary Research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02930-w>.
- Schneider, M. C., Leonel, D. G., Hamrick, P. N., Pacheco De Caldas, E., Velásquez, R. T., Mendigaña Paez, F. A., Caridad González Arrebato, J., Gerger, A., Pereira, M. M., & Aldighieri, S. (2017). Leptospirosis in Latin America: exploring the first set of regional data Original research. In *Pan American Journal of Public Health* (Vol. 41). <http://www.healthmap.org/en/>
- Smith, A. M., Stull, J. W., & Moore, G. E. (2022). Potential Drivers for the Re-Emergence of Canine Leptospirosis in the United States and Canada. In *Tropical Medicine and Infectious Disease* (Vol. 7, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110377>.
- Sohn-Hausner, N., Kmetiuk, L. B., da Silva, E. C., Langoni, H., & Biondo, A. W. (2023). One Health Approach to Leptospirosis: Dogs as Environmental Sentinels for Identification and Monitoring of Human Risk Areas in Southern Brazil. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8090435>.
- Torgerson, P. R., Hagan, J. E., Costa, F., Calcagno, J., Kane, M., Martinez-Silveira, M. S., Goris, M. G. A., Stein, C., Ko, A. I., & Abela-Ridder, B. (2015a). Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004122>.
- Ullmann, L. S., Gravinatti, M. L., Yamatogi, R. S., dos Santos, L. C., de Moraes, W., Cubas, Z. S., Camossi, L. G., Filho, I. R. de B., Langoni, H., Vieira, R. F. da C., & Biondo, A. W. (2017). Serosurvey of anti-*Leptospira* sp. and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in capybaras and collared and white-lipped peccaries. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(2), 248–250. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0315-2016>.
- Wynwood, S. J., Graham, G. C., Weier, S. L., Collet, T. A., McKay, D. B., & Craig, S. B. (2014). Leptospirosis from water sources. *Pathogens and Global Health*, 108(7), 334–338. <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.0000000156>.