

## CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA HEPÁTICA EN PACIENTES CON DENGUE, MALARIA Y LEPTOSPIROSIS

Ruíz Rander<sup>1</sup>, Hoyos William<sup>1</sup>, Vásquez Carmiña<sup>2</sup>, Yasnot Maria<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Córdoba. Montería, Córdoba (Colombia).

<sup>2</sup> Hospital San Jerónimo de Montería, Córdoba (Colombia).

### RESUMEN

**Introducción.** Existe evidencia clínica que respalda el compromiso del funcionamiento hepático durante el curso de enfermedades infecciosas como el dengue, la malaria y la leptospirosis; estos hallazgos pueden caracterizarse mediante la valoración con pruebas bioquímicas. **Objetivo.** Caracterización bioquímica de la función hepática en pacientes con dengue, malaria y leptospirosis. **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el que fueron colectadas 87 muestras de sangre de pacientes con diagnóstico de dengue, malaria y leptospirosis que ingresaron a urgencias del Hospital San Jerónimo en Montería (Colombia), en las cuales se determinaron los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, albumina y proteínas totales. Los datos fueron analizados utilizando estadística, comparando entre grupos mediante los tests de Kruskal Wallis y Mann Whitney. **Resultados.** En pacientes con dengue (n=51) y leptospirosis (n=11) se afectaron enzimas hepáticas, en pacientes con malaria (n=19) y leptospirosis se afectaron bilirrubinas y proteínas. **Conclusiones.** El dengue, la malaria y la leptospirosis provocaron alteraciones variables en la función hepática de los pacientes, según el agente etiológico.

**Palabras claves:** Dengue, Malaria, Leptospirosis, Fallo Hepático.

### ABSTRAC

**Introduction.** There's clinical evidence to support liver function involvement during the course of infectious diseases such as dengue, malaria and leptospirosis; these findings can be characterized by assessment with biochemical testing. **Objective.** Biochemical characterization of liver function in patients with dengue, malaria and leptospirosis. **Methods.** A cross-sectional descriptive study was carried out, in which 87 blood samples were collected from patients diagnosed with dengue, malaria and leptospirosis who were admitted to the emergency department of San Jeronimo Hospital in Monteria (Colombia), where transaminases, alkaline phosphatase, bilirubins, albumin and total proteins were determined. Data were analyzed using statistics, comparing between groups using Kruskal Wallis and

Mann Whitney's tests. **Results.** In patients with dengue (n=51) and leptospirosis (n=11) liver enzymes were affected, in patients with malaria (n=19) and leptospirosis bilirubins and proteins were affected. **Conclusions.** Dengue, malaria and leptospirosis caused variable alterations in the hepatic function of the patients, according to the etiological agent.

**Keywords:** Dengue, Malaria, Leptospirosis, Liver Failure.

## INTRODUCCIÓN

El dengue, la malaria y la leptospirosis son enfermedades infecciosas que se presentan en diversas zonas del mundo, en países tropicales y no tropicales, unas son zoonosis, otras son enfermedades transmitidas por vectores (ETVs), involucrando según sea el caso, además de fiebre todo un conjunto de signos y síntomas clínicos en las personas (1). El problema de las enfermedades infecciosas es que pueden llegar a causar mayor mortalidad en personas en el mundo que cualquier otra causa única, pues durante su desarrollo puede observarse alteración de la anatomía y fisiología de órganos como el hígado, el cual cumple un importante número de funciones esenciales para el ser humano, regulando la composición química de la sangre, mediante complejos procesos de tipo bioquímico y metabólico que se encuentran articulados entre sí y con otros sistemas en el organismo (2,3).

En dengue, malaria y leptospirosis la disfunción hepática puede ser evidenciada mediante alteración en los niveles de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), así como de bilirrubina total (BT), fracción directa (BD), albúmina y proteínas (PT), presentándose poliserositis por permeabilidad capilar aumentada con importante pérdida plasmática, entre otros hallazgos clínicos de interés (4–16). Estos estados patológicos pueden conllevar a complicaciones en el paciente, con la presentación de formas “atípicas” de estas patologías. No obstante, la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea.

El Caribe y especialmente el departamento de Córdoba, se comportan como una zona hiperendémica para la presencia de enfermedades infecciosas como dengue, malaria y leptospirosis, entre otras (17–21). El reconocimiento de las características bioquímicas en pacientes con estas enfermedades es importante, pues permite ampliar el conocimiento, brindando información estratégica complementaria al diagnóstico para un mejor manejo terapéutico, contribuyendo a la disminución del subregistro en el reporte de casos con complicaciones hepáticas (incluso muertes) a causa de estas patologías. El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar bioquímicamente la función hepática de los pacientes con dengue, malaria y leptospirosis que acudieron al servicio de urgencias de la

Empresa Social del Estado Hospital San Jerónimo de la ciudad de Montería (E.S.E. HSJM), en el departamento de Córdoba, Colombia.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal, mediante un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia, ejecutado entre los meses de febrero y diciembre de 2014. La población objeto de estudio de esta investigación estuvo constituida por individuos con diagnóstico de dengue, malaria y leptospirosis, que ingresaron al servicio de urgencias de la Empresa Social del Estado Hospital San Jerónimo de Montería Colombia, durante el año 2014. La investigación cumplió con los protocolos ético-legales (Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Córdoba).

En el estudio fueron involucrados un total de 81 individuos, quienes cumplieron con los siguientes criterios para inclusión en el estudio: pacientes niños y adultos sin distinción de raza, sexo y edad, con temperatura corporal por encima de 38°C, o que refirieron haber sentido temperaturas elevadas en las últimas 48 – 72 horas sin un foco aparente, pacientes con diagnóstico de dengue, malaria y leptospirosis, que al momento de la toma de la muestra sanguínea no hubiesen iniciado tratamiento con medicamentos intrahospitalarios, y quienes finalmente aceptaron participar del estudio otorgando su consentimiento mediante firma y/o huella dactilar.

Siguiendo el algoritmo general de toma y procesamiento de muestras del presente estudio, a cada paciente se le diligenció una ficha clínico-epidemiológica en la cual se indagó sobre su edad, género, lugar de procedencia, actividad ocupacional, tiempo de permanencia en el área, signos y síntomas, datos de laboratorio, diagnósticos previos, entre otros. De igual manera, se accedió al historial clínico de los pacientes para el complemento de los datos. Se realizó punción venosa a cada participante y se obtuvo sangre completa con anticoagulante (EDTA) con el fin de realizar pruebas moleculares (4 ml) y suero sin anticoagulante (7 ml), para la realización de las pruebas serológicas para el diagnóstico y análisis bioquímico de la función hepática. Las muestras fueron alícuotadas y almacenadas a -86°C.

Para la confirmación del diagnóstico de dengue y leptospirosis fue necesario la recolección de una segunda muestra entre 10 y 15 días posteriores a la obtención de la primera muestra, evaluando las concentraciones plasmáticas de anticuerpos mediante las técnicas de ELISA IgM y Microaglutinación (MAT), respectivamente.

### **Diagnóstico para dengue**

El diagnóstico de dengue se confirmó por la técnica de ELISA de captura de IgM, utilizando el kit comercial M1018 (Vircell Microbiologist®, España). La prueba fue leída en un lector de ELISA a 450 nm. La interpretación de resultados se realizó acorde con los criterios propuestos por la OMS (4).

### **Diagnóstico para malaria**

El diagnóstico de infección por paludismo se realizó por dos técnicas: gota gruesa (22) y adicionalmente PCR anidada múltiple para confirmar molecularmente la especie del parásito (23).

### **Diagnóstico para leptospirosis**

El diagnóstico de leptospirosis se realizó mediante la técnica de microaglutinación (MAT) propuesta por la OMS y la Sociedad Internacional de Leptospirosis (ILS) (5), determinando si hubo respuesta de anticuerpos frente a alguno(s) de los siguientes serogrupos infectantes de *Leptospira*: Icterohaemorrhagiae, Autumnalis, Grippotyphosa, Sejroe, Pomona, Australis, Tarassovi, Canicola, Pyrogenes, Bataviae, Ballum, Louisiana, los cuales fueron obtenidos a partir del cepario del Grupo de Investigaciones Microbiológicas y Biomédicas de Córdoba (Universidad de Córdoba).

### **Pruebas bioquímicas**

Los análisis bioquímicos se realizaron en un analizador automatizado, utilizando reactivos y controles analíticos según especificaciones del fabricante (BioSystems S.A.®, Barcelona – España). Las mediciones bioquímicas que se realizaron para valorar la función hepática fueron las siguientes: aspartato aminotransferasa (AST) alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FAlc), bilirrubinas total (BT) y directa (BD), albúmina y proteínas (PT) .

### **Grupo control**

Para realizar las comparaciones de los parámetros bioquímicos medidos en los pacientes con dengue, malaria y leptospirosis, se recolectaron 30 muestras de individuos sanos en las que se evaluaron los mismos parámetros.

## Análisis estadístico de los datos

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 21.0® y las gráficas fueron proyectadas con el programa estadístico GraphPad PRISM6®. Los resultados obtenidos en la etapa de pruebas bioquímicas fueron interpretados y analizados en cada caso según diagnóstico etiológico establecido; para la comparación de la bioquímica entre los cuatro grupos se aplicó el test de Kruskal Wallis y la prueba U de Mann Withney entre dos grupos.

## RESULTADOS

Fueron ingresados un total de 87 pacientes al estudio, quienes aportaron una primera y segunda muestra para análisis, excepto en 19 pacientes (21,8%) en los que no fue posible la recolección de una segunda muestra, dos de los cuales fueron pacientes fallecidos (2,4%). La tabla 1 muestra información con respecto a los diagnósticos definitivos, observando etiologías y coinfecciones por separado.

Tabla 1. Frecuencia de las etiologías infecciosas identificadas en este estudio.

| Etiología (n=160)                 | Frecuencias |      | Entidad |   | Grupales |      |
|-----------------------------------|-------------|------|---------|---|----------|------|
|                                   | N           | %    | N       | % | N        | %    |
| Dengue                            | 51          | 58,6 |         |   |          |      |
| Malaria                           | 19          | 21,8 |         |   | 81       | 93,1 |
| Leptospirosis                     | 11          | 12,7 |         |   |          |      |
| Coinfección Dengue/Leptospirosis  | 4           | 4,5  |         |   |          |      |
| Coinfección Dengue/Malaria        | 1           | 1,2  |         |   | 6        | 6,9  |
| Coinfección Malaria/Leptospirosis | 1           | 1,2  |         |   |          |      |

La tabla 2 muestra algunas características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en estudio, según la etiología establecida.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los individuos del estudio según etiologías.

| Parámetro   | Etiología | Dengue | Malaria | Leptospirosis |
|-------------|-----------|--------|---------|---------------|
|             |           | (n=51) | (n=19)  | (n=11)        |
| Género      | M         | 26     | 9       | 6             |
|             | F         | 25     | 10      | 5             |
| Procedencia | Urbana    | 21     | 12      | 6             |
|             | Rural     | 30     | 7       | 5             |

|  |                |               |               |                |
|--|----------------|---------------|---------------|----------------|
| Ocupación                                    | Ama de Casa    | 3             | 6             | 0              |
|  | Estudiante     | 26            | 4             | 0              |
|  | Profesional    | 1             | 0             | 0              |
|  | Comerciante    | 3             | 2             | 0              |
|  | Agro/Ganadería | 7             | 3             | 2              |
|  | Oficios varios | 1             | 0             | 7              |
|  | No reportan    | 10            | 4             | 2              |
| Días hospitalización<br>(Media±DS)           |                | 4.5 ± 2.6     | 5.3 ± 2.7     | 7.8 ± 4.5      |
| Hematocrito % (Media±DS)                     |                | 37.59 ± 4.23  | 26.67 ± 9.15  | 34.56 ± 6.65   |
| Hemoglobina g/dl (Media±DS)                  |                | 12.36 ± 1.60  | 8.94 ± 3.23   | 11.69 ± 2.51   |
| G. Blancos 10 <sup>3</sup> /ml<br>(Media±DS) |                | 4.23 ± 2.27   | 6.00 ± 2.16   | 11.23 ± 7.52   |
| Plaquetas 10 <sup>3</sup> /ml (Media±DS)     |                | 83.51 ± 48.63 | 70.68 ± 46.01 | 149.74 ± 99.57 |

### Caracterización de las manifestaciones bioquímicas de la función hepática de los pacientes en estudio.

Al observar el descriptivo general de los cuatro grupos en estudio, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los parámetros bioquímicos evaluados (tabla 3).

Tabla 3. Parámetros bioquímicos para las enfermedades estudiadas.

| Entidad \ Parámetro | Controles<br>(n=30) | Dengue<br>(n=51) | Malaria<br>(n=19) | Leptospirosis<br>(n=11) | p*          |
|---------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------------|-------------|
| AST (U/L)           | 22.7 ± 8.4          | 161.45 ± 102.27  | 49.68 ± 49.15     | 200.82 ± 158.63         | <<br>0.0001 |
| ALT (U/L)           | 22.4 ± 7.7          | 88.82 ± 79.95    | 40.89 ± 59.94     | 234.45 ± 292.66         | <<br>0.0001 |
| FAIc (U/L)          | 75.8 ± 19.3         | 125.67 ± 57.37   | 109.95 ± 66.25    | 239.82 ± 113.59         | <<br>0.0001 |
| BT (mg/dl)          | 0.65 ± 0.21         | 0.80 ± 0.54      | 1.69 ± 1.19       | 4.97 ± 3.77             | <<br>0.0001 |
| BD (mg/dl)          | 0.23 ± 0.10         | 0.40 ± 0.43      | 1.02 ± 0.93       | 3.85 ± 3.21             | <<br>0.0001 |
| BI (mg/dl)          | 0.42 ±              | 0.40 ± 0.23      | 0.67 ± 0.41       | 1.12 ± 0.92             | 0.0031      |

|                 |      |           |             |             |             |          |
|-----------------|------|-----------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Albumina (g/dl) | 0.21 | 4.1 ± 0.4 | 3.10 ± 0.56 | 2.37 ± 0.49 | 2.51 ± 0.63 | < 0.0001 |
| PT (g/dl)       |      | 7.2 ± 0.3 | 6.76 ± 0.61 | 5.57 ± 0.66 | 6.10 ± 1.48 | < 0.0001 |

Valores correspondientes a la Media ± DS.

\*p valor: Test de Kruskal Wallis, los valores de  $P < 0.05$  fueron considerados significativos.

Se aplicó el test U de Mann Withney para realizar comparación entre los distintos grupos de pacientes y el grupo control (figura 1).

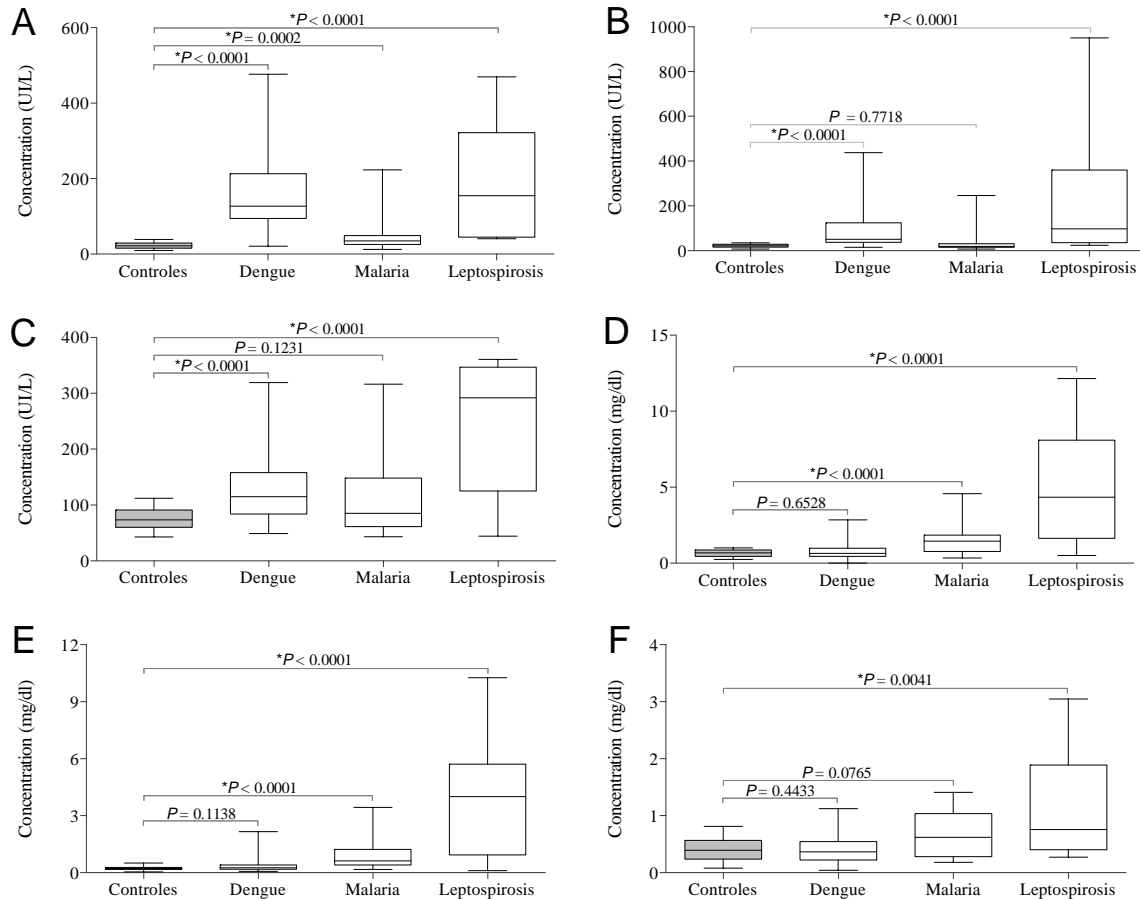


Figura 1. Comparación de los parámetros bioquímicos entre el grupo de controles sanos vs dengue, malaria y leptospirosis.

Comparación de parámetros bioquímicos hepáticos entre 30 sujetos control sanos y 51 pacientes con dengue, 19 pacientes con malaria y 11 pacientes con leptospirosis, evaluados el día de admisión al estudio. **(A)**: Aspartato aminotransferasa, **(B)**: Alanina amnotransferasa, **(C)**: Fosfatasa alcalina, **(D)**: Bilirrubina Total, **(E)**: Bilirrubina Directa y **(F)**: Bilirrubina Indirecta. Los resultados

se expresan en formato de diagrama de cajas con bigotes. La línea central de la caja representa la mediana de los valores, las partes inferior y superior de la caja representan los cuartiles 25 y 75, respectivamente y la línea vertical con bigotes representa el rango o distribución de los valores con sus valores máximos y mínimos. Las diferencias significativas ( $*P < 0.05$ ) fueron establecidas con la prueba U de Mann Withney y se referencian con “\*\*”.

## CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los pacientes con dengue (n=51), malaria (n=19) y leptospirosis (n=11), evidenciaron 3 de las etiologías infecciosas más frecuentes durante el período de 2014, en pacientes que acudieron a urgencias del hospital de tercer nivel más importante del departamento de Córdoba. Hubo 6 casos de coinfección (tabla 1), este es un hallazgo característico de poblaciones similares a la cordobesa, con una dinámica ecoepidemiológica activa (24–27). Aunque dengue, malaria y leptospirosis son frecuentes en los trópicos, las coinfecciones entre estos agentes infecciosos están insuficientemente reconocidas debido a la superposición de características clínicas. Por tal razón, el empleo de un unico signo o síntoma como guía diagnóstica para distinguir cualquiera de estas enfermedades puede desviar al clínico en su propósito de establecer un diagnóstico etiológico certero, si se tiene en cuenta por ejemplo, que dengue y malaria pueden cursar con trombocitopenia, como en este estudio (tabla 2).

En este estudio se observó de menor a mayor grado de alteración en parámetros bioquímicos: dengue, malaria y leptospirosis. En dengue, se observó que las enzimas hepáticas (AST, ALT y FAlc) presentaron un incremento de leve a moderado, quizá no como lo afirmó la OMS y otros autores (4,24,28) (tabla 3). Durante el dengue, los hepatocitos pueden resultar afectados, producto de la replicación del virus en las células de Kupffer, produciendo apoptosis y necrosis que pueden llegar a ser fulminantes. En consecuencia, las enzimas AST y ALT son liberadas al torrente sanguíneo, ocasionando su incremento en la circulación. Por tal motivo, niveles aumentados en estas enzimas se aceptan como indicadores sensibles de daño hepático (29). La colecistitis acalculosa aguda por



falla hepática fulminante es un hallazgo clínico infrecuente, cuyo mecanismo fisiopatológico no está claro, se cree que ocurre debido al proceso inflamatorio en curso de la infección por dengue, que puede reducir efectivamente el diámetro del lumen del canalículo biliar, causando obstrucción con aumento de FAIc (y bilirrubinas), lo que puede estar agravado por el serotipo viral y el abuso de medicamentos hepatotóxicos (7). En malaria, se presentaron leves incrementos de las enzimas AST y ALT, con FAIc normal, contrastando con lo afirmado por la OMS sobre aumentos moderados (especialmente ALT), con aumentos leves de FA (6,13,16). Estas alteraciones se presentan como consecuencia de la maduración del plasmodio en los hepatocitos, según el ciclo que cumple el parásito en el humano. La magnitud del incremento en los niveles de transaminasas es importante para el establecimiento del diagnóstico diferencial con hepatitis causada por dengue, en donde aumentos de diez veces y más el límite superior de los valores normales pueden ser observados (10). En leptospirosis, se observó un síndrome febril con mayores perturbaciones a la integridad hepática en relación con el dengue y la malaria, presentando alteraciones moderadas de las enzimas AST, ALT y FAIc (tabla 3), acorde a lo establecido por la OMS y varios investigadores (5,8). Aunque el daño hepático en este cuadro infeccioso aparentemente es subcelular (sin necrosis), no obstante, también se ha documentado la apoptosis de células hepáticas y la disminución del canalículo biliar, concordando con leves o moderados incrementos de AST, ALT y FAIc (14), debido en parte a la inadecuada gestión del paciente ante el amplio espectro de síntomas clínicos inespecíficos, las limitaciones en el diagnóstico diferencial de laboratorio y la falta de entrenamiento en el reconocimiento de esta patología.

En dengue, las bilirrubinas se comportaron como normales en contraste con lo reportado por algunos investigadores (7); a pesar de presentarse esta normalidad y de que los incrementos en las enzimas hepáticas no fueron tan marcados como lo establece la OMS, el compromiso hepático fue evidente, algunos de estos pacientes presentaron dolor abdominal y/o hepatomegalia con niveles precisamente no tan elevados, debido al mismo proceso infeccioso e inflamatorio. No así en malaria, en donde se presentaron aumentos leves a moderados, sobretodo a expensas de la fracción directa (BD) a diferencia de lo reportado por diversos autores (6,16), quienes han hallado incrementos severos de bilirrubinas, a expensas de la fracción indirecta (BI), siendo una característica clásica de este síndrome. En leptospirosis, uno de los hallazgos característicos fue el aumento en los niveles de bilirrubinas. Aunque el hígado es uno de los órganos diana de la leptospirosis, el mecanismo por el que se produce la ictericia sigue aun sin estar

claro. Estudios histopatológicos recientes con modelos animales han tratado de explicarlo, documentando la infiltración de leptospiras en el espacio de Disse (espacio entre los capilares hepáticos y las células hepáticas) y el tropismo de las espiroquetas por la invasión de las uniones intercelulares de los hepatocitos. La interrupción de las uniones intercelulares de hepatocitos y el daño hepatocelular (con leves aumentos de transaminasas) conllevan a la fuga de bilis de los vasos sanguíneos sinusoidales, lo que se traduce en aumento de los niveles de BT a expensas sobre todo de la BD y así mismo, la observación de las formas ictericas de leptospirosis (14).

Se presentó leve disminución de proteínas y albúmina en dengue, en comparación con lo reportado por algunos autores, quienes han manifestado que dicha disminución suele ser de moderada a severa (4,7). Las proteínas desempeñan un importante papel como predictores de gravedad de la enfermedad, pues ante una importante fuga capilar, disminuyen sus niveles conllevando al shock y la muerte, lo que en dengue se encuentra asociado a la forma grave o hemorrágica de la enfermedad (en presencia de complicaciones multisistémicas) (30). Ninguno de los pacientes con dengue falleció a causa de shock por fuga vascular, lo que sugiere que las intervenciones clínicas fueron oportunas, explicando la breve estancia hospitalaria (tabla 2). En malaria, la disminución en los niveles de albúmina y proteínas fueron moderados y leves, respectivamente, coincidiendo con lo reportado por otros autores (9,10). Estos pacientes presentaron mayor estancia hospitalaria que aquellos con dengue, quienes expresaron mejores niveles de albumina y PT. Las intervenciones clínicas que incluyen hidratación y monitoreo continuo de la presión y otros signos, son fundamentales para salvaguardar su integridad ante el riesgo de complicaciones por hemorragia y anemia a causa de esta infección. En leptospirosis, las proteínas y albumina expresaron disminución moderada y leve, acorde con lo observado en la literatura (8). La leptospirosis es una vasculitis febril, en donde la lesión vascular (asociada a trombocitopenia) constituye la principal causa de hemorragias durante la enfermedad; por lo tanto, las fugas vasculares son consecuentes con hipovolemia e hipotensión, que pueden conducir a compromiso renal y shock severo (31). Los pacientes con leptospirosis expresaron valores más críticos de proteínas y una mayor estancia hospitalaria en relación con el dengue y la malaria; en efecto, dos de los 11 pacientes con diagnóstico de leptospirosis activa fallecieron en UCI, uno debido a complicaciones respiratorias y el otro debido al clásico síndrome de Weil (compromiso hepático y renal).

En este estudio el dengue, la malaria y la leptospirosis fueron 3 de las

enfermedades infecciosas diagnosticadas en los pacientes atendidos por urgencia en el HSJM durante el período de 2014, las cuales provocaron alteraciones variables en parámetros bioquímicos indicativos de la integridad y el funcionamiento hepático de los pacientes. No obstante, en muchos pacientes no pudo confirmarse un diagnóstico etiológico. En ocasiones la frecuente limitación en la colección de muestras pareadas posibilita que muchos casos considerados "no probables" por una técnica serológica dada, constituyan en realidad casos no detectados de infección reciente o en curso, con bajos títulos de anticuerpos en la fase aguda de la enfermedad (32). También es necesario considerar los antecedentes de otras enfermedades febriles en la región como hantaviriosis (33), rickettsiosis (34,35) y fiebre del chikungunya (36), entre otras. Finalmente, se sugiere la realización de estudios que complementen los hallazgos aquí reportados, para cada etiología en particular.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Limper M. Biomarkers of fever: from bench to bedside [Internet]. Erasmus University Rotterdam; 2014. Available from: <http://repub.eur.nl/pub/50848/>
2. Bogdanos D, Gao B, Gershwin M. Liver immunology. *Compr Physiol*. 2013;3(2):567–98.
3. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of a Medical Physiology*. 23rd ed. Graw-Hill M, editor. China; 2010.
4. World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: New edition [Internet]. Internet. 2009. p. 147. Available from: <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/>
5. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Vol. 45, WHO Library. 2013.
6. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva. 2010.
7. Yudhishdran J, Navinan R, Ratnatilaka A, Jeyalakshmy S. Dengue haemorrhagic fever presenting with cholestatic hepatitis: two case reports and a review of literature. *BMC Res Notes*. 2014 Jan;7:568.
8. Toliver H, Krane N. Leptospirosis in New Orleans. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):159–63.
9. Shwetha M. Hepatic Biochemical Parameters Changes in Plasmodium

- falciparum malaria. *Int J Sci Study*. 2014;2(9):53–5.
10. Cortina A, Tobón A. Jaundice and hepatopathy in patients with malaria. *Rev Infect*. 2010;14(4):277–85.
  11. Silva C, Santos J, Maria G, Gonçalves R. Plasmodium vivax malaria: related factors to severity in the State of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):67–72.
  12. Echeverri L, Atehortúa S, Ospina S. Leptospirosis con inmunoglobulina M positiva en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel de Medellín, Colombia, en 2009. *Infectio*. 2011;15(2):118–23.
  13. Rizvi I, Kumar D, Tripathi A, Chughtai M, Al. E. Complications associated with Plasmodium vivax malaria: A retrospective study from a tertiary care hospital based in western Uttar Pradesh, India. *Ann Afr Med*. 2013;12(3):155–9.
  14. Haake D, Levett P. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65–97.
  15. Lagi F, Corti G, Meli M, Pinto A, Bartoloni A. Leptospirosis acquired by tourists in Venice, Italy. *J Travel Med*. 2013;20(2):128–30.
  16. Ahmed A, Galib M. Intracellular cholestasis: a rare complication of malaria falciparum infection. *Arab J Gastroenterol*. 2012;13(1):35–7.
  17. Blanquiceth Y, Murillo Ó, Maestre A, Corredor M. Detección de casos submicroscópicos de Plasmodium spp., utilizando técnicas clásicas y moleculares en pacientes gestantes de Córdoba, Colombia. *Iatreia*. 2014;27(3):277–89.
  18. Cassab A, Morales V, Mattar S. Factores climáticos y casos de Dengue en Montería, Colombia. 2003-2008. *Rev Salud Pública*. 2010;13(1).
  19. Calderón A, Rodríguez V, Máttar S, Arrieta G. Leptospirosis in pigs, dogs, rodents, humans, and water in an area of the Colombian tropics. *Trop Anim Health Prod*. 2014;46:427–32.
  20. Mattar S, Alvis N, Laguado J. Investigación de un brote de fiebre de origen desconocido en una localidad colombiana del Caribe. *Colomb med*. 2005;36(4):254–62.
  21. Rodríguez H, Montoya C, Sanchez C, Grondona L. Prevalencia de

- leptospirosis en humanos en la zona urbana del municipio de Puerto Libertador, Córdoba, Colombia. *Rev Investig Agrar y Ambient.* 2009;0(1):23–8.
22. Ministerio de Salud Colombia. Guía de Atención Clínica de Malaria [Internet]. 2010. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias\\_malaria.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias_malaria.pdf)
  23. Snounou G, Viriyakosol S, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, Thaithong S, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol.* 1993 Oct;61(2):315–20.
  24. Acosta H, Bayona M, Zabaleta T, Villar L, Narváez C, Rodríguez J, et al. Compromiso hepático por Dengue en niños del Huila, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2012;14(6):982–92.
  25. Arboleda M, Pérez M, Fernández D, Usuga L, Meza M. Perfil clínico y de laboratorio de los pacientes con malaria por *Plasmodium vivax*, hospitalizados en Apartadó, Colombia. *Rev Biomédica.* 2012;32(supl. 1):58–67.
  26. Mehra N, Patel A, Abraham G, Reddy YN V, Reddy YN V. Acute kidney injury in dengue fever using Acute Kidney Injury Network criteria: incidence and risk factors. *Trop Doct.* 2012;42(3):160–2.
  27. Gurjar M, Saigal S, Baronia A, Azim A, Poddar B, Singh R. Clinical manifestations of co-infection with malaria and leptospirosis. *Trop Doct.* 2011;41(3):175–8.
  28. Villar-centeno L, Díaz-quijano F, Martínez-vega R. Biochemical Alterations as Markers of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am Soc Trop Med Hyg.* 2008;78(29):370–4.
  29. Woreta T, Alqahtani S. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1–16.
  30. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG. Hepatic Involvement in Dengue Fever in Children. *Iran J Pediatr.* 2012;22(2):231–6.
  31. Daher E, de Abreu K, Soares L, Silva J da, Bezerra G. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):400–7.

32. Astudillo M, González A, Batista N, Mirabal M, Menéndez J. Estudio seroepidemiológico de la leptospirosis humana en el departamento del Valle del Cauca, Colombia. *Rev Cuba Med Trop*. 2009;61(2).
33. Mattar S, Garzon D, Tadeu L, Faccini-Martínez A a., Mills JN. Serological diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome in a febrile patient in Colombia. *Int J Infect Dis*. 2014;25:201–3.
34. Mattar S, Hidalgo M, Miranda J, Heredia D, Zambrano P, Vesga JF, et al. Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Vol. 106, *Mem I Oswaldo Cruz*. 2011.
35. Barrera S, Martínez S, Tique-Salleg V, Miranda J, Guzmán C, Mattar S. Seroprevalencia de Hantavirus, Rickettsia y Chikungunya en población indígena del municipio de Tuchín, Córdoba. *Infectio*. 2015;19(2).
36. Doria S, García L, Padilla S, Guzmán K, Ruíz R, Yasnot M, et al. Presentación Clínica e Identificación de la infección por Virus Chikungunya en niños admitidos al Hospital San Jerónimo de Montería, Colombia. *Rev Med [Internet]*. 2015;14(2):1–7. Available from: [https://issuu.com/revistamedicinaunisnu/docs/medicina\\_julio\\_\\_2015-2](https://issuu.com/revistamedicinaunisnu/docs/medicina_julio__2015-2)