

# Coinfección de Malaria y Leptospirosis: Superposición de enfermedades tropicales en área endémica. Reporte de caso

Ricardo Donado-Botero<sup>1,2,3,\*</sup>, Mario Enrique Montoya-Jaramillo<sup>1,4</sup>, Camilo Andres Arango<sup>1,2,5</sup>, Elías Zakzuk-Martinez<sup>1,2,6</sup>

## Resumen

En Colombia, las enfermedades febriles tropicales indiferenciadas son frecuentes y motivo de gran preocupación, siendo la Malaria y la Leptospirosis consideradas de importancia en salud pública nacional. Reportamos un caso clínico de una coinfección de Malaria-Leptospirosis. Femenina de 21 años, quien consultó inicialmente por un síndrome febril agudo y síntomas generales poco específicos, además de manifestaciones hemorrágicas, con viaje reciente a zona endémica. Diagnóstico inicial de Malaria por *P. Vivax*, sin mejoría esperada a pesar de inicio de antimaláricos, progresión a dificultad respiratoria, persistencia de anemia y trombocitopenia severa, bajo alta sospecha de hemorragia alveolar, se inicia manejo en contexto de Enfermedad de Weil, serología con IgM por ELISA y MAT positiva para *Leptospira*, evolución clínica favorable con tratamiento antibiótico. Aunque muy poco frecuente, las infecciones simultáneas son posibles, sus características clínicas compartidas hacen de estas, en nuestra zona, un reto diagnóstico, particularmente en los más comprometidos clínicamente.

**Palabras clave:** Malaria; Leptospirosis; Coinfección; Enfermedad de Weil; Hemorragia Alveolar.

## Malaria and Leptospirosis Co-infection: Overlapping Tropical Diseases in an Endemic Area. Case Report

### Abstract

In Colombia, undifferentiated tropical febrile illnesses are common and a matter of great concern, with Malaria and Leptospirosis being considered of national public health importance. We report a clinical case of co-infection with malaria-leptospirosis in a 21-year-old female who initially presented with acute febrile syndrome and nonspecific general symptoms, along with hemorrhagic manifestations, and had recently traveled to an endemic area. The initial diagnosis was Malaria caused by *P. Vivax*, but there was no expected improvement despite starting antimalarial treatment. The condition progressed to respiratory distress, persistent anemia, and severe thrombocytopenia, with high suspicion of alveolar hemorrhage. Treatment was initiated in the context of Weil's disease, and serological tests using ELISA and MAT showed positive IgM for *Leptospira*. The patient showed a favorable clinical evolution with antibiotic treatment. Although extremely rare, simultaneous infections are possible, and their shared clinical characteristics make them a diagnostic challenge in our region, particularly in clinically compromised patients.

**Keywords:** Malaria; Leptospirosis; Coinfection; Weil's Disease; Alveolar Hemorrhage

## Introducción

La malaria y la leptospirosis son enfermedades infecciosas importantes que han emergido con una distribución geográfica superpuesta, especialmente en regiones tropicales y subtropicales. Por lo tanto, la coinfección con malaria y leptospirosis puede ocurrir en áreas donde sus distribuciones se solapan. La presentación clínica de ambas infecciones es similar en la fase aguda, lo que representa un reto diagnóstico en áreas endé-

micas para estas zoonosis y otras enfermedades infecciosas que se manifiestan clínicamente con cuadros similares y que comparten un perfil de riesgo epidemiológico y ambiental<sup>1</sup>.

En los seres humanos, la malaria es causada por una de las seis especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* y *P. knowlesi* (2). En el año 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 247 millones de casos de Malaria<sup>3</sup>. En Latinoamérica,

1 Servicio de Medicina Interna, Clínica Cartagena del Mar, Cartagena, Colombia  
2 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.  
3 <https://orcid.org/0009-0009-7812-7507>  
4 Coordinador Posgrado de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-7479-7209>  
5 <https://orcid.org/0009-0003-7264-7444>  
6 <https://orcid.org/0009-0005-0626-1222>  
\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: rdonadob11@gmail.com

Recibido: 19/07/2024; Aceptado: 15/09/2024

Cómo citar este artículo: R. Donado-Botero, et al. Coinfección de Malaria y Leptospirosis: Superposición de enfermedades tropicales en área endémica. Reporte de caso. Infectio 2025; 29(1): 45-50

18 países están en riesgo de Malaria<sup>4</sup>. En Colombia, en 2023 se reportaron 2.226 casos de malaria, de los cuales el 65,9% fueron causados por *P. vivax* y el 33,1% por *P. falciparum*<sup>5</sup>. Por su parte, la leptospirosis es causada por la espiroqueta del género *Leptospira* spp., una bacteria altamente transmisible y de gran impacto global<sup>6</sup>. En 2022, la prevalencia de leptospirosis en Colombia fue de 0,2 casos por cada 100.000 habitantes<sup>5</sup>.

Tanto la malaria como la leptospirosis se presentan como un síndrome febril agudo, inicialmente con signos y síntomas inespecíficos. Por ello, es imprescindible realizar un enfoque diagnóstico adecuado, considerando la prevalencia en áreas endémicas y los picos de temporadas de mayor infección, ya que estas enfermedades pueden confundirse con otras fiebres agudas no diferenciadas (AFID, por sus siglas en inglés), como la fiebre entérica, fiebre del dengue, Zika, Chikungunya, fiebre de Oropouche y leptospirosis, que comparten presentaciones clínicas similares<sup>7,8</sup>.

Es crucial tener en cuenta sus manifestaciones severas, ya que es posible pasarlas por alto, especialmente cuando ambas infecciones coexisten. Por lo tanto, debe sospecharse en aquellos pacientes con un curso tórpido de la enfermedad, con poca respuesta al tratamiento de primera línea, o con parámetros clínicos y de laboratorio que no concuerden con el curso natural de la infección<sup>9</sup>.

### Caso clínico

Una paciente femenina de 26 años, residente en Cartagena, Colombia, sin antecedentes patológicos, consultó al servicio de urgencias tras un reciente viaje al municipio de Tierra Alta, en el departamento de Córdoba, Colombia. Presentaba un cuadro clínico de aproximadamente 6 días de evolución, caracterizado por cefalea holocraneal, mialgias, artralgias, dolor abdominal en hemiabdomen superior, acompañado de fiebre entre 38,5 y 39,8 °C.

El examen físico reveló una presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 98 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, temperatura de 39,4 °C, y saturación de oxígeno del 99% en ambiente. La piel se encontraba fría y sudorosa, sin ictericia ni lesiones cutáneas, con una dinámica ventilatoria adecuada y sin compromiso neurológico.

El análisis de laboratorio mostró anemia (6,8 g/dL), trombocitopenia (85.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) e hipocalemia leve. Se realizaron exámenes para excluir otras causas de fiebre e infección, incluyendo AgSHB y Anti-HCV, ambos con resultados normales, urocultivo negativo, y serología para el virus del dengue en suero de la fase aguda (día 6 de la enfermedad), que incluyó NS1, IgG e IgM, todos negativos. Las pruebas de IgM e IgG para *Leptospira* según el protocolo nacional fueron inicialmente negativas. Sin embargo, la gota gruesa fue positiva para *Plasmodium vivax*, con una carga parasitaria de 8.468 u/L (Tabla 2).

Se hizo el diagnóstico de malaria no complicada, debido a la ausencia de alteraciones en la conciencia, postración, convulsiones, acidosis, hipoglucemia, insuficiencia renal, edema pulmonar, sangrado, choque o daño a órganos. Se inició tratamiento con hidratación intravenosa, antipiréticos y antimaláricos: cloroquina (250 mg), cuatro tabletas los dos primeros días y dos tabletas el tercer día, y primaquina (15 mg) cada 24 horas durante 14 días. Una ecografía realizada no mostró alteraciones.

A las 72 horas de la admisión, la paciente persistía con fiebre, la hemoglobina disminuyó a 5,4 g/dL y las plaquetas a 63.000/mm<sup>3</sup> (Tabla 1), por lo que se ordenó la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos empaquetados. En las siguientes 24 horas, a pesar del manejo óptimo, la paciente presentó una disminución continua de la hemoglobina, persistencia de la fiebre, disnea con uso evidente de la musculatura accesoria y un episodio de hemoptisis, lo que requirió oxigenoterapia con cánula nasal a 3 L/min. Fue trasladada a la unidad de cuidados intermedios.

Aunque la infección por *Plasmodium vivax* estaba confirmada, se realizó un análisis de la carga de parásitos asexuales en el frotis de sangre periférica para descartar falsos positivos. Dado el empeoramiento clínico de la paciente, se solicitaron nuevas pruebas de dengue, con MAC-ELISA IgM nuevamente negativo, y ELISA IgM para *Leptospira* (Tabla 2), que resultó positivo (28,3 U/mL, con un valor de referencia de 20,0 U/mL). Ante la nueva sintomatología respiratoria y la persistencia del dolor abdominal, se solicitó una tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen, que mostró un patrón de ocupación alveolar bilateral, consolidaciones parcheadas en el lóbulo medio y los lóbulos inferiores bilaterales con signos de broncograma aéreo, patrón reticulonodular periférico en el lóbulo inferior derecho, y derrame pleural bilateral con separación interpleural máxima (Figura 1).

Dado los hallazgos imagenológicos y la clínica de la paciente, se sospechó hemorragia alveolar en el contexto de la enfermedad de Weil, por lo que se inició tratamiento con ceftriaxona 1 gramo cada 12 horas por vía intravenosa.

La paciente completó el tratamiento antimalárico y antibiótico con mejoría clínica y paraclínica. Se mantuvo afebril, fue destetada del oxígeno, no presentó nuevas hemorragias evidentes, y las plaquetas y hemoglobina se normalizaron. Una TAC de tórax de control mostró una franca mejoría. Después de 11 días de hospitalización, fue dada de alta completamente recuperada. Al día 10, desde la toma de la primera muestra de ELISA IgM para *Leptospira* spp., se ordenó la toma de una nueva muestra según el protocolo nacional, que resultó positiva (36,8 U/mL). La muestra fue enviada al Instituto Nacional de Salud (INS) para la confirmación por microaglutinación (MAT), la cual fue positiva con un valor de 1:1480.

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorios control durante curso de enfermedad.

Reporte de paraclínicos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 8	Día 9	Día 11	Valor referencia
Hemoglobina (g/dL)	6.8	6	5.6	7.8	6.2	7.4	11.6	11-16.5 g/dL
Hematocrito (%)	20.8	18.8	17.4	23.9	19.1	21	34.8	35-42%
Pvc (Fl)	68.7	69.6	72.3	74.3	71.8	71.7	74.7	80-97 Fl
Phc (Pg)	21.4	22.1	21.9	24	23.2	23.5	22.8	26.5-33.5 Pg
Leucocitos (U/L)	7.400	6.500	4.100	5.031	5.900	9.200	5.200	5-10.000 (u/L)
Neutrófilos (%)	59	36	58	60	64	42	51	43-65%
Eosinófilos (%)	4	6	5	6	8	6	7	1-5%
Linfocitos (%)	37	58	37	34	28	48	42	30-40%
Plaquetas (U/L)	85x10 <sup>3</sup>	87x10 <sup>3</sup>	63x10 <sup>3</sup>	78 x10 <sup>3</sup>	236 x10 <sup>3</sup>	519 x10 <sup>3</sup>	488 x10 <sup>3</sup>	150-450 x10 <sup>3</sup>
Sodio (Meq/L)	142		142		143.5	143.5		135-148 (Meq/L)
Potasio (Meq/L)	3.05		3.1		2.53	4.38		3.5-5.3 (Meq/L)
Cloro (Meq/L)	103		102.5		104.3	102		98-107.6 (Meq/L)
BUN (Mg/L)	12.8	12.2	13		10.3	12		7-21 (Mg/dL)
Creatinina (Mg/L)	0.92	0.85	0.85		0.88	0.92		0.6-1.1 (Mg/dL)
Bi. Total (Mg/L)		1.08	0.65		1.28			0.2-1.3 (Mg/dL)
Bi. Directa (Mg/L)		0.32	0.10		0.61			0 – 0.4 (Mg/dL)
GOT (U/L)			28		46			0-40 (Mg/dL)
GPT (U/L)		15			26			7-32 (Mg/dL)
Fosfatasa alcalina (U/L)		60						<4.8 (U/L)
Lipasa (U/L)			26					0-47 (U/L)
Amilasa(U/L)			31					< 90 (U/L)

**PVC:** Promedio volumen corpuscular, **PHC:** Promedio hemoglobina corpuscular, **PCR:** Proteína C reactiva, **BUN:** Nitrógeno ureico en sangre, **HPT:** Hemograma post transfusional **Bi:** Bilirrubina, **GGPT:** Gamma glutamil transferasa, **GOT/AST:** Aspartato aminotransferasa, **GPT/ALT:** Alanina aminotransferasa, **F. Alcalina:** Fosfatasa Alcalina, **P. Totales:** Proteínas Totales, **HDL:** Lipoproteína de alta densidad, **LDL:** Proteína de baja densidad.

## Discusión

En Colombia, las enfermedades tropicales febriles son frecuentes y constituyen un problema de salud pública. Debido a su carácter endémico, el dengue es a menudo sobrediagnosticado, lo que puede llevar a que otras enfermedades, como la leptospirosis y la malaria, no sean identificadas. Esto se debe a que la presentación clínica de estas enfermedades comparte características similares, además de tener una distribución geográfica común. Las infecciones por leptospirosis y malaria son endémicas en las regiones tropicales, por lo que es esperable que las coinfecciones sean comunes. Sin embargo, la documentación en la literatura disponible es escasa, y en el caso de Colombia, hasta la fecha, solo se ha reportado un caso confirmado de coinfección<sup>10</sup>.

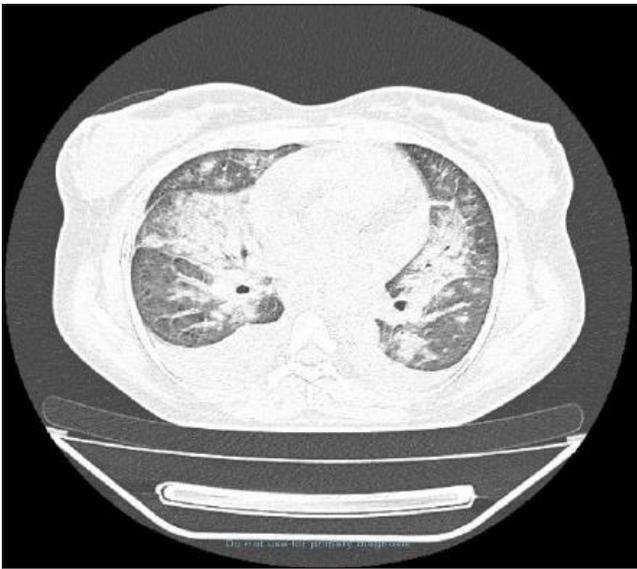
La prevalencia general combinada de coinfección de malaria y leptospirosis documentada en la literatura depende del tipo de prueba utilizada para el diagnóstico, siendo del 2% por ELISA combinado con MAT, 1% usando solamente Elisa y 6% utilizando solo MAT, el subgrupo de países con la mayor co-infección se encontró en Bangladesh (5%) y en menor

**Tabla 2.** Testeo e interpretación.

DENGUE	Anticuerpos IgM	Anticuerpos IgG	NS1
Día 1	Negativo	Negativo	Negativo
Día 3	ELISA Negativo		

MALARIA	HEMOPARASITOS
Día 1	Negativo
Día 2	Positivo para Plasmodium Vivax <b>Parasitemia: 8.468 u/L</b>

LEPTOSPIRA	Anticuerpos IgM	MAT	VALORES REFERENCIA
Día 3	Positivo: 28.3 U/mL		Negativa: <15 U/mL Dudoso: 15-20 U/mL Positivo: >20 U/mL
Día 13	Positivo: 36.8 U/mL	<b>1:1480</b>	Negativa: <15 U/mL Dudoso: 15-20 U/mL Positivo: >20 U/mL



**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax simple.

proporción Tanzania, Tailandia, Jamaica, Colombia (1%) e India<sup>11</sup>. En Colombia, por su ubicación geográfica, las enfermedades tropicales febriles de origen infeccioso son endémicas, malaria y leptospirosis son enfermedades prevalentes, deben mantenerse como diagnósticos diferenciales en síndrome febril agudo<sup>12</sup>.

El diagnóstico de malaria se confirma mediante el examen microscópico de gota gruesa. La fiebre es el síntoma predominante, otros síntomas incluyen escalofríos, cefalea y vómitos, aunque son inespecíficos, por lo que la confirmación paraclínica es esencial. En casos graves, pueden presentarse complicaciones como lesión renal aguda, dificultad respiratoria e ictericia<sup>13,14,15</sup>.

El diagnóstico de leptospirosis es más complicado debido a la falta de infraestructura y personal capacitado en zonas endémicas para interpretar las pruebas serológicas. *Leptospira* puede detectarse en sangre durante los primeros 7 días de infección y en orina en etapas más tardías. La prueba de aglutinación microscópica (MAT) es altamente sensible en las etapas tempranas, y un título de MAT  $\geq 400$  o un aumento de cuatro veces en los anticuerpos entre las fases aguda y de convalecencia confirma la infección (14-21). El diagnóstico de leptospirosis se basa principalmente en pruebas serológicas como ELISA para detectar anticuerpos IgM e IgG. Aunque el cultivo es el método estándar, es poco práctico debido a su largo tiempo de procesamiento. Las técnicas moleculares, como la PCR en tiempo real y la PCR anidada, pueden detectar genes específicos de *Leptospira*, como *ligA*, *ligB*, y *lipL32*, siendo útiles para un diagnóstico más rápido<sup>15,16</sup>.

Las alteraciones pulmonares en la enfermedad de Weil ocurren en el 20% al 70% de los pacientes y a veces es el síntoma de presentación<sup>17</sup>. Su gravedad varía desde una tos no pro-

ductiva hasta insuficiencia respiratoria debido a una extensa hemorragia pulmonar y la formación de membranas hialinas. Después del inicio, los síntomas pulmonares pueden progresar rápidamente hasta fallecer en menos de 48 horas como resultado de insuficiencia respiratoria<sup>18</sup>. La forma hemorrágica tiene una tasa de mortalidad de hasta el 50%<sup>19</sup>. La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones desde las primeras 24 horas de inicio de la enfermedad, característicamente enfermedad difusa del parénquima, en la TC los hallazgos característicos son opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, en menor medida áreas de consolidación, patrón nodular y derrames pleurales como fue el caso de nuestro paciente<sup>20</sup>.

Fisiopatológicamente, en pacientes con malaria, la extensa secuestro de órganos puede llevar a la obstrucción y disfunción endotelial. La microtrombosis y el vasoespasmo, debido a la disfunción endotelial, conducen a la hipoperfusión de los órganos y al empeoramiento de la acidosis láctica, a leptospirosis, por otro lado, es una vasculitis infecciosa con el potencial de acentuar la disfunción endotelial en coinfecciones debido a la denudación del endotelio, ya que la leptospirosis agrava la intensa obstrucción endotelial secundaria a la malaria<sup>23</sup>.

En el metanálisis realizado por Wilairatana et al.<sup>11</sup>, la prevalencia de coinfección de malaria y leptospirosis entre pacientes febriles se estimó a partir de 10 estudios que incluyeron a 5838 pacientes febriles. Las prevalencias según los métodos diagnósticos ELISA/MAT, solo ELISA, y solo MAT para detectar leptospirosis fueron del 2% (IC del 95%: 0-3%, I2: 85,2%), 1% (IC del 95%: 0-2%, I2: 84,5%) y 6% (IC del 95%: 3-12%), respectivamente. No se encontraron criterios clínicos diferenciales, y el diagnóstico fue aún más desafiante en casos de enfermedad no complicada. A pesar de esto, se han identificado algunas relaciones. En el estudio de Rao et al., las únicas manifestaciones clínicas significativas de la coinfección fueron los escalofríos y la esplenomegalia, que mostraron una asociación significativa con una aparición del 73,1% y 30,8%, respectivamente, con valores de  $P < 0,005$  para la coinfección. Otros signos y síntomas, como convulsiones, enrojecimiento de la conjuntiva y hemoptisis, estuvieron presentes en el grupo con infección por malaria, pero ausentes en el grupo de coinfección. No se observó linfadenopatía en ninguno de los dos grupos. La leucocitosis, la fosfatasa alcalina alta y los niveles elevados de transaminasas (alanina y aspartato) fueron características de laboratorio significativamente asociadas con la coinfección, mientras que la hipernatremia fue significativa en el grupo con monoinfección por malaria<sup>1</sup>.

Otros estudios han sido consistentes, los escalofríos, la esplenomegalia, la leucocitosis, y la elevación de fosfatasa alcalina y transaminasas son más comunes en la coinfección. En contraste, la hipernatremia es más frecuente en casos de malaria sola como dato repetitivo en ellos. El reporte de Daher EF, et

al, menciona un aumento en los días de ictericia como dato diferencial en la coinfección, aumento en los días de fiebre y mayor mortalidad cuando existen manifestaciones pulmonares 9% vs. 15% en la coinfección<sup>24-27</sup>.

Además de considerar las manifestaciones clínicas y los métodos diagnósticos para estas enfermedades, es crucial tener en cuenta que en las zonas tropicales pueden presentarse coinfecciones o enfermedades febriles inespecíficas (AFID) que pueden pasarse por alto. Por ello, es necesario un abordaje adecuado que considere las alertas epidemiológicas vigentes, como la reciente alerta por fiebre Oropouche, la cual ha afectado a 8 países de la región de las Américas. En Colombia, para septiembre de 2024, se habían reportado 74 casos, con una distribución predominante en la región del Amazonas. Esta enfermedad es causada por el virus Oropouche (OROV, por sus siglas en inglés), un virus de ARN de cadena simple transmitido por los vectores *Culex quinquefasciatus*, *Coquillettidia venezuelensis*, y *Aedes serratus*, con una distribución principalmente en áreas boscosas. Se caracteriza por un periodo de incubación de 5 a 7 días, con síntomas muy similares a los de otras enfermedades tropicales: fiebre, cefalea, mialgias y artralgias, erupciones cutáneas (rash), e incluso se han descrito casos con manifestaciones hemorrágicas y neurológicas, como meningitis aséptica. Debido a la similitud en la presentación clínica, el diagnóstico de esta enfermedad es complicado, por lo que es fundamental considerar las demás enfermedades endémicas de la zona, así como las alertas de picos infecciosos de dengue, chikungunya, Zika, fiebre amarilla y malaria<sup>28-31</sup>.

La coexistencia de enfermedades tropicales representa un desafío diagnóstico debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y a los posibles retrasos en el tratamiento. Es fundamental mantener un alto índice de sospecha en pacientes cuya evolución no sigue el curso esperado, como en el caso de nuestra paciente, quien, a pesar de recibir un tratamiento adecuado para la malaria, presentó un deterioro clínico atípico. Esto subraya la importancia de considerar diagnósticos diferenciales y posibles coinfecciones, como dengue-malaria, dengue-leptospira o, en este caso, malaria-leptospira, además del creciente virus Oropouche. Un diagnóstico preciso y oportuno es crucial para evitar desenlaces fatales<sup>10,22</sup>.

### Responsabilidades éticas

Para el presente reporte de caso se tomó como fundamento ético y legal la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud donde se definen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

**Protección de personas y animales.** En este reporte de caso se respeta la dignidad humana, la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en investigación científica.

No se realizaron experimentos en seres humanos ni animales.

**Protección de población vulnerable.** No se incluyó población vulnerable en este estudio.

**Confidencialidad.** La información presentada en el documento es de acceso libre y está disponible a pedido de los interesados.

**Privacidad.** En este artículo no se utilizaron nombres, iniciales o números de historia clínica del hospital ni en el texto ni la fotografía que permitan identificar la paciente, garantizando su privacidad.

**Financiación.** No se obtuvo financiación para el presente documento.

**Conflictos de interés.** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a la Universidad del Sinú, a la sección de posgrados médico quirúrgicos, al programa de Medicina Interna, al programa de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo y al departamento de Medicina Crítica y Medicina Interna de la clínica Cartagena del mar.

**Contribución de los autores.** Asesor metodológico: M.M.; Recolección datos historia clínica: R. D.; Búsqueda bibliográfica: C. A.; Redacción del documento: E. Z., R. D. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

### Referencias

1. Rao M, Atiqah N, Dasiman M, Amran F. Demographic, clinical and laboratory features of leptospirosis-malaria co-infections in Peninsular Malaysia. *J Med Microbiol.* 2020;69(4):451–6. DOI: 10.1099/jmm.0.001127
2. Mahittikorn A, Masangkay FR, Kotepui KU, Milanez GJ, Kotepui M. Comparison of *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* infections by a meta-analysis approach. *Sci Rep.* 2021;11:6409. DOI: 10.1038/s41598-021-85398-w
3. Organización Mundial de la Salud. Paludismo (Malaria) - Nota descriptiva [Internet]. OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria#cms>
4. Organización Mundial de la Salud. World Malaria Report 2022 [Internet]. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malariareports/world-malaria-report-2022.pdf?sfvrsn=40bfc53a\\_4#page=120](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malariareports/world-malaria-report-2022.pdf?sfvrsn=40bfc53a_4#page=120)
5. Boletín Epidemiológico [Internet]. Gov.co. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>
6. Abhilash K, Jeevan J, Mitra S, Paul N, Murugan T, Rangaraj A, et al. Acute undifferentiated febrile illness in patients presenting to a Tertiary Care Hospital in South India: Clinical spectrum and outcome. *J Glob Infect Dis.* 2016;8(4):147–54. DOI: 10.4103/0974-777X.192966
7. Luvira V, Silachamroon U, Piyaphanee W, Lawpoolsri S, Chierakul W, Leungwutiwong P, et al. Etiologies of Acute Undifferentiated Febrile Illness in Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(3):622–9. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0407
8. 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. DOI: 10.1007/s10123-019-00067-3
9. Samrot AV, Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chan-Drasekaran S,

- Palanisamy R, et al. Leptospiral Infection, Pathogenesis and Its Diagnosis-A Review. *Pathogens*. 2021;10(2):145. DOI: 10.3390/pathogens10020145
10. Mattar S, Tique V, Miranda J, Montes E, Garzon D. Undifferentiated tropical febrile illness in Cordoba, Colombia: Noteverything is dengue. *J Infect Public Health*. 2017;10:507–12. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.09.014
  11. Wilairatana P, Mala W, Rattaprasert P, Kotepui KU, Kotepui M. Prevalence of Malaria and Leptospirosis Co-Infection among Febrile Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6:122. DOI: 10.3390/tropicalmed6030122
  12. Cortés J, Romero L, Aguirre C, Pinzón L, Cuervo S. Clinical approach to acute febrile syndrome in Colombia. *Infection*. 2017;21:39-50. DOI: 10.22354/in.v21i1.640
  13. Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria in the US: A review. *JAMA*. 2022;328(5):460. DOI: 10.1001/jama.2022.12366
  14. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(9):395–402. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.010
  15. Chirathaworn C, Inwattana R, Poovorawan Y, Suwancharoen D. Interpretation of microscopic agglutination test for leptospirosis diagnosis and seroprevalence. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4:5164. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014C580
  16. Marquez, A.; Djelouadj, Z.; Lattard, V.; Kodjo, A. Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospire. *Int. Microbiol*. 2017, 20, 184–193 DOI: 10.2436/20.1501.01.302
  17. Carvalho CRR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med*. 2002;23:469–78. DOI: 10.1016/s0272-5231(01)00010-7
  18. Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, et al. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases* 2017;8:84–6. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.04.016
  19. Chakrabarti a, Nandy M, pal D, et al. a rare case of Weil's disease with alveolar haemorrhage. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014;4(suppl 1):s66–s69. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014D126
  20. Boertjes E, Hillebrand S, Bins JE, Oswald L. Pulmonary haemorrhage in Weil's disease. *BMJ Case Rep*. 2020 Jan 29;13(1):e227570 DOI: 10.1136/bcr-2018-227570
  21. Karpagam, K.B.; Ganesh, B. Leptospirosis: A neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2020, 39, 835–846. DOI: 10.1007/s10096-019-03797-4
  22. González-Macea O, Martínez-Ávila MC, Pérez M, Tibocha Gordon I, Arroyo Salgado B. Concurrent Dengue-Malaria Infection: The Importance of Acute Febrile Illness in Endemic Zones. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2023;16. DOI: 10.1177/11795476221144585
  23. Md-Lasim A, Mohd-Taib FS, Abdul-Halim M, Mohd-Ngesom AM, Nathan S, Md-Nor S. Leptospirosis and Coinfection: Should We Be Concerned? *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 6;18(17):9411. DOI: 10.3390/ijerph18179411.
  24. Wilairatana P, et al. Coinfection of Malaria and Leptospirosis in Febrile Patients: Clinical Presentations and Diagnostic Challenges. *Infectious Diseases*. 2022;56(1):45-50. doi:10.1080/23744235.2022.1234567.
  25. Rao A, et al. Comparative Analysis of Laboratory Findings in Patients with Malaria, Leptospirosis, and Their Coinfection. *Tropical Medicine & International Health*. 2021;26(2):210-218. doi:10.1111/tmi.13534.
  26. White NJ, et al. Malaria in the Periphery: Interactions with Other Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(5):634–640. doi:10.1093/infdis/jiw637.
  27. Daher EF, et al. Leptospirosis and Malaria Coinfection: A Series of Cases in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2019;61 . doi:10.1590/S0036-46652019006300009.
  28. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica Oropouche en la Región de las Américas, 6 de septiembre del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-oropouche-region-americas-6-septiembre-2024>
  29. Mendoza-Landinez BF, Freyle-Roman IK, Rincón-Orozco B. Virus de Oropouche, un arbovirus emergente en búsqueda de protagonismo en las Américas. *Salud UIS*. 2024; 56: e24030. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24030>
  30. Sakkas H, Bozidis P, Franks A, Papadopoulou C. Oropouche Fever: A Review. *Viruses*. 2018 Apr 4;10(4):175. doi: 10.3390/v10040175. PMID: 29617280; PMCID: PMC5923469.
  31. Vernal S, Martini CCR, da Fonseca BAL. Oropouche Virus-Associated Aseptic Meningoencephalitis, Southeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2019 Feb;25(2):380-382. doi: 10.3201/eid2502.181189. PMID: 30666950; PMCID: PMC6346467.