

# INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN MALARIA

R. D'ACHIARDI, E. CARRIZOSA, H. TORRES

## INTRODUCCION

Se conocen dos formas de enfermedad renal en el curso de la malaria: la insuficiencia renal aguda (IRA), también llamada fiebre de aguas negras o fiebre biliosa hemoglobinúrica, casi exclusiva de la infestación por *Plasmodium Falciparum* (1 - 4) y la glomerulonefritis malárica, originalmente descrita en infestaciones por *Plasmodium Malariae* (5 - 11) y últimamente, también en las debidas a *P. Falciparum* (12 - 14).

A pesar de ser conocida desde 1.944 (4) ha sido poca la atención que se ha prestado a la IRA por *P. Falciparum*, la cual se presenta particularmente cuando hay parasitosis masiva, dando con frecuencia retención nitrogenada y en otras oportunidades el curso clínico completo de oliguria, hemoglobinuria y uremia.

---

Trabajo realizado en el Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central de Bogotá, Universidad del Rosario.

Dr. Roberto D'Achiardi Rey: Médico Residente, Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central, Bogotá; Dr. Eduardo Carrizosa Alajmo: Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital San José, Bogotá y Dr. Hernán Torres Iregui Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital Militar Central, Bogotá, Universidad del Rosario.

Solicitud de separatas al Dr. D'Achiardi.

## MATERIAL Y METODOS

El objeto de este trabajo es presentar la IRA como una complicación importante de la malaria por **P. Falciparum**; establecer su cuadro clínico y paraclínico, evolución y respuesta al tratamiento, contribuyendo así al estudio de las complicaciones del paludismo que recientemente han vuelto a cobrar importancia como causas de mortalidad (15,16).

Se revisaron 18 casos de IRA ocurridos en 422 pacientes con malaria, referidos al Hospital Militar Central de Bogotá durante los años 1.968 a 1.974, todos infestados por **P. Falciparum**.

## RESULTADOS

**Edad, sexo y procedencia.** Todos los pacientes eran de sexo masculino, con edades que oscilaron entre 17 y 39 para un promedio de 23 años. Once pacientes procedían del área del Magdalena medio, considerada zona de paludismo endémico en la cual el **P. Falciparum** se ha hecho cloroquino-resistente; cuatro de la región de los Llanos Orientales y tres de otros sitios.

**Síntomas.** La IRA se presentó 11+ 5 días después de la iniciación de los síntomas de malaria. Siempre existió compromiso gastrointestinal-dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito y

Tabla 1 - *Datos Clínicos*

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| Tiempo de evolución: 11 ± 5 días    |        |
| Síntomas Gastró-intestinales varios | 100%b  |
| Ictericia                           | 93.5%b |
| Compromiso S. Nervioso Central      | 83.3%b |
| Encefalopatía Malárica              | 33.3%b |
| Orinas oscuras                      | 44.4%b |
| Oliguria                            | 33.3%b |
| Hipotensión Arterial                | 27.7%b |
| Edemas                              | 16.6%b |

Tabla 2 - *Datos iniciales de laboratorio*

|                  |             |         | Promedio    | D. S. +/— |
|------------------|-------------|---------|-------------|-----------|
| Creatinina       | > 1.7 mg.%b | 100.0%b | 5.6 mg.%b   | 2.3       |
| Bilirrubinas     | > 1.2 mg.%b | 93.5%b  | 15.5 mg.%b  | 7.8       |
| Hb.              | < 12 gr.%b  | 72.2%b  | 9.9 gr. %b  | —         |
| Inversión A/G    |             | 66.6%b  | 28.1 %b     | —         |
| γ elevada        |             |         |             |           |
| Sodio            | <135 mEq/L  | 50.0%b  | 131.7 mEq/L | 8         |
| Complemento ↓    |             | 28.5%b  |             |           |
| Crioglobulinas + |             | 12.5%b  |             |           |

Tabla 3 - *Datos de laboratorio: iniciales y en el momento de la mejoría clínica*

| Paciente | Edad años | Creatinina Inicial | Bilirrubina Inicial | Sodio Inicial | Día Evolución | Creatinina Control | Bilirrubina Control | Sodio Control |
|----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|---------------|
| 1        | 21        | 7.00               | —                   | 145           | 6             | 1.15               | —                   | 140           |
| 2        | 39        | 2.62               | —                   | 139           | 6             | 1.62               | —                   | 148           |
| 3        | 38        | 9.00               | 14.0                | 140           | 10            | 1.80               | —                   | 144           |
| 4        | 24        | 7.82               | 19.9                | 139           | 15            | 1.72               | 2.68                | —             |
| 5        | 20        | 6.02               | 8.6                 | 118           | 9             | 0.54               | 1.60                | 138           |
| 6        | 19        | 4.90               | 16.4                | —             | 8             | 1.50               | 4.38                | 138           |
| 7        | 21        | 6.50               | 31.5                | 120           | 4             | 1.80               | 7.00                | 143           |
| 8        | 19        | 4.70               | 10.5                | 130           | 3             | 1.62               | 3.80                | 130           |
| 9        | 19        | 3.60               | 21.2                | 120           | 7             | 1.80               | —                   | —             |
| 10       | 17        | 10.60              | 19.8                | 132           | 15            | 1.76               | 1.00                | 140           |
| 11       | 20        | 2.50               | 12.2                | —             | 10            | 1.45               | 3.65                | —             |
| 12       | 19        | 4.92               | 21.05               | 138           | 4             | 1.50               | 4.38                | 138           |
| 13       | 37        | 2.90               | 1.28                | 140           | 5             | 3.03*              | 1.20                | 140           |
| 14       | 18        | 6.60               | —                   | 138           | 5             | 2.00               | —                   | 137           |
| 15       | 20        | 5.90               | 28.0                | 130           | 26            | 1.42               | 3.50                | 140           |
| 16       | 21        | 4.65               | 3.1                 | 135           | 10            | 1.40               | 0.97                | 143           |
| 17       | 20        | 3.40               | 11.8                | 124           | 3             | 1.75               | 3.40                | 135           |
| 18       | 27        | 6.70               | 22.2                | 120           | 10            | 1.50               | 1.30                | 140           |

\* Insuficiencia renal crónica.

diarrea sin que podamos considerar que alguno de estos factores haya sido el predominante para desencadenar la falla renal. Estos síntomas precedieron o acompañaron la aparición de ictericia en el 93.5% de los casos. El 83.3% presentó algún tipo de alteración neurológica, con cuadro franco de encefalopatía malárica en la tercera parte de los pacientes; afectándose primordialmente el estado de conciencia, desde desorienta-

ción moderada hasta franco estado de coma; también síndrome convulsivo y lesiones extrapiramidales o vestibulo cerebelosas, que están de acuerdo con las informadas por otros estudios (17 - 24).

Hubo oliguria en la tercera parte de los casos y orinas coloreadas en el 44.4%. Fueron raros la hipotensión arterial y los edemas (Tabla 1).

Tabla 4 - Hallazgos de Uroanálisis

|                          |              |        |
|--------------------------|--------------|--------|
| Densidad Urinaria        | < 1.015      | 66.6%  |
| Proteinuria              | > +          | 87.5%  |
| Hematuria                |              | 53.3%  |
| Leucocituria             |              | 46.6%  |
| Cilindruria              |              | 13.3%  |
| Depuración de creatinina | < 75 cc/min. | 100.0% |

**Hallazgos de laboratorio.** Los datos iniciales mostraron retención nitrogenada en todos los casos, con cifra promedio de creatinina de 5.6 mgrs %; hiperbilirrubinemia promedio de 15.5 mgrs % en el 93.5% de los casos; anemia moderada en el 72.2%; inversión de la relación albúmina-globulina con elevación moderada de las gamaglobulinas, en las dos terceras partes de los pacientes; hiponatremia en la mitad de los casos, con cifra promedio de 131 mEq/l. En algunos se encontró alteración de complejos inmunes: Crioglobulinemia positiva y complemento sérico bajo (Tablas 2, 3).

El uroanálisis mostró densidad urinaria inferior a 1.015 en el 66.6% de casos, con alteraciones variadas de sedimento urinario y proteinuria moderada (Tabla 4).

**Tratamiento.** Se realizó usualmente tratamiento bi o triconjugado para bajar la parasitemia en forma rápida. Se utilizó cloroquina a dosis usual en cinco casos y doble (5 grs.) en once, quinina parenteral —u oral según tolerancia— en diez casos con dosis total de diez gramos, primaquina a dosis usual en diez, pirimetamina y sulfas en algunos de ellos (Tabla 5). Los esteroides se emplearon en dosis variables, preferentemente en los casos que presentaban franca encefalopatía malarica (15).

La tercera parte de los pacientes requirieron exanguinotransfusión cuya finalidad es la disminución rápida de la parasitemia. Se empleó este procedimiento especialmente en aquellos casos con severo compromiso del Sistema Nervioso Central y estado de inconciencia. Algunos de ellos recuperaron su estado de conciencia durante el procedimiento.

Tabla 5 - Quimioterapia

| Droga Utilizada | Dosis    | Casos |
|-----------------|----------|-------|
| Cloroquina      | 2.5 gr.  | 5     |
| Cloroquina      | 5.0 gr.  | 11    |
| Quinina         | 10.0 gr. | 10    |
| Primaquina      | 225 mgr. | 10    |
| Pirimetamina    | 150 mgr. | 1     |
| Sulfas          | 10.0 gr. | 2     |
| Esteroides      | —        | 7     |

Dos pacientes necesitaron la práctica de hemodialisis por uremia e hiperpotasemia, uno de ellos en dos oportunidades.

**Evolución.** A pesar de la severidad del cuadro clínico en algunos pacientes, la evolución de la IRA fué benigna con tratamiento conservador en la mayoría de los casos, con descenso progresivo y sincrónico del valor de nitrogenados y bilirrubinas y elevación concomitante del volumen urinario y sodio en sangre (Gráfica 1).

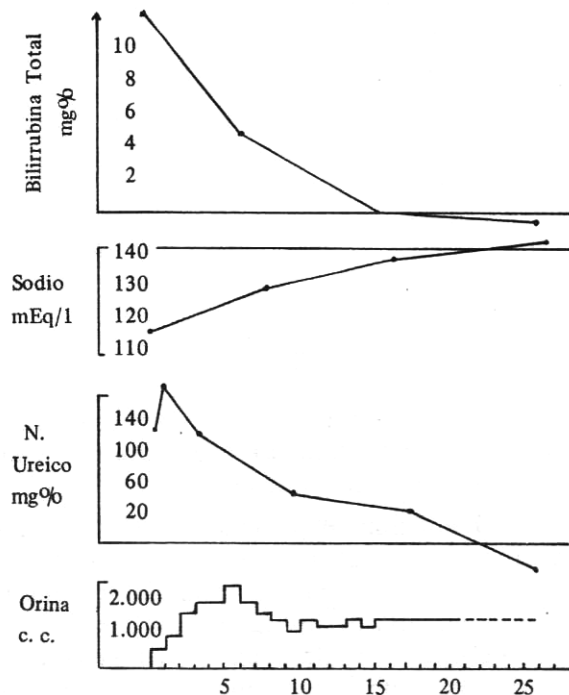
Dos casos presentaron cuadro típico de necrosis tubular aguda de curso oligúrico y requirieron hemodialisis (Gráfica 2). Su cuadro clínico y metabólico no difirió mayormente del de otros tipos de IRA por necrosis tubular. El curso clínico de la IRA en estos pacientes fué independiente del tratamiento antimalárico administrado.

En general el cuadro de IRA cedió en 8.6 días promedio, con valores que van desde 3 hasta 26 días. Todos, excepto un paciente que tenía diagnóstico previo de Insuficiencia Renal Crónica, presentaron valores de laboratorio normales en control ambulatorio posterior (Tabla 3).

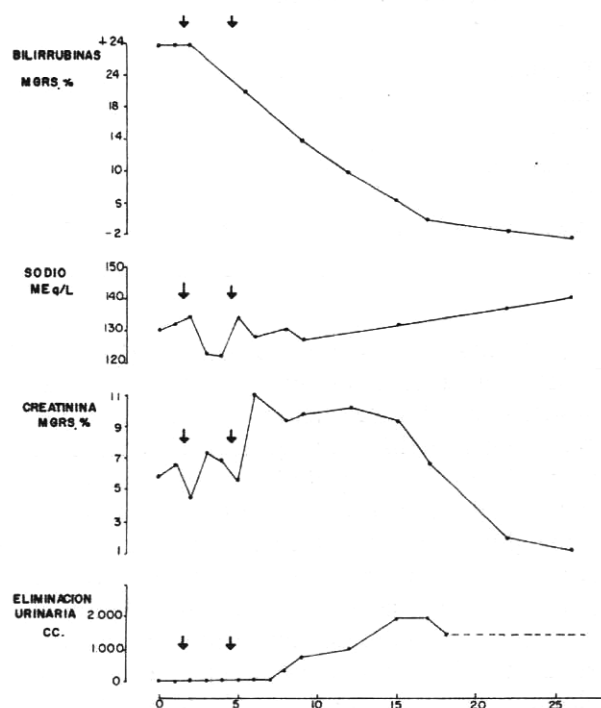
## DISCUSION

La falla renal en casos de paludismo por *P. Falciparum* se presentó en el 4.2% de los ingresos a esta Institución, a la cual usualmente llegan los casos de malaria complicada, resistente al tratamiento o recidivante. Son todos pacientes de sexo masculino dada la condición de personal que atiende el Hospital, con edad promedio de 23 años.

Esta complicación que no necesariamente es de curso oligúrico ocurre preferencialmente



Gráfica 1 -Evolución de IRA con tratamiento conservador. Hay descenso de Nitrógeno uréico e hiperbilirrubinemia, con ascenso simultáneo de natremia y diuresis. (H. Cl. 147922).



Gráfica 2- Evolución de IRA que tomó curso de necrosis tubular aguda. (H. Cl. 181872).

en los casos graves de malaria, con severo compromiso del estado general, observándose hiperbilirrubinemia severa, anemia e hiponatremia y alteraciones del sistema nervioso central y gastrointestinal en la mayoría de los casos.

Su patogenia se atribuía anteriormente a la presencia de hemoglobina en los túbulos renales. Hoy se acepta que la causa principal es una isquemia cortical selectiva, acompañada de numerosos factores metabólicos o hidroelectrolíticos dentro de los cuales cabe destacar la hiponatremia. Maegraith ha demostrado en animales infectados con Plasmodium la congestión de la medula renal y la disminución de perfusión de la corteza.

Siempre han sido mejor estudiados los cambios a nivel renal en los casos de paludismo por **P. Malariae**, siendo atribuidos a nefritis de complejos inmunes circulantes (5 - 11). Sin embargo últimamente se han encontrado variadas alteraciones inmunológicas en casos de infección por **P. Falciparum** (12 - 14, 25), lo que sugiere que el depósito a nivel renal de complejos inmunes circulantes puede ser factor etiológico de la glo-

merulopatía malárica. Por técnica de inmunofluorescencia ha sido detectado antígeno malárico en biopsia renal de pacientes con paludismo (12).

Es posible que la coagulación intravascular intervenga en la génesis de esta lesión a nivel renal, como se ha observado en el Sistema Nervioso Central (26).

La anatomopatología de la IRA malárica se caracteriza por vacuolización focal del túbulo proximal (1) secundaria a la disminución de perfusión renal, etapa previa a la necrosis tubular aguda que se desarrolla si el paciente no se controla adecuadamente. Las biopsias renales practicadas a seis de nuestros pacientes muestran poca o ninguna anomalía en la mayoría, siendo el hallazgo más frecuente la presencia de infiltrado intersticial y perivascular, con necrosis tubular franca en algunos de ellos (Figura 1).

La efectividad del tratamiento reside en la disminución rápida de la parasitemia que se obtiene con medicamentos antimaláricos conjugados, pues siendo los casos en extremo graves, no

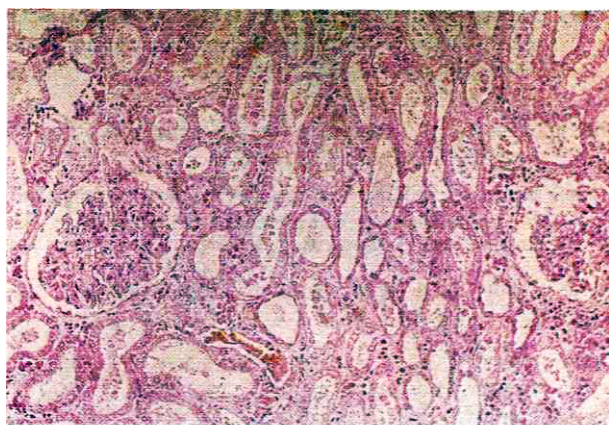


Figura 1 - *Microfotografía de tejido renal que muestra infiltrado intersticial y perivascular con necrosis tubular.*

se debe esperar la respuesta a una sola droga, p.e.: cloroquina. En la mayoría de nuestros pacientes utilizamos tratamiento bi o triconjugado con quinina, cloroquina y primaquina, además de pirimetamina y sulfas. La quinina se administró a la dosis habitual, sin que se haya modificado el curso de la IRA.

Se practicó exanguinotransfusión en seis pacientes con el fin de disminuir la parasitemia en forma rápida, principalmente en aquellos que estaban inconcientes. Se requirió hemodialisis en dos casos por uremia e hiperpotasemia; debiéndose considerar la práctica de este procedimiento precozmente para minimizar el efecto nocivo que la retención nitrogenada y otras alteraciones metabólicas, puedan ejercer sobre el estado metabólico del paciente.

Si se encuentra coagulación intravascular diseminada debe adicionarse un anticoagulante.

La mayoría de los pacientes siguen curso de mejoría rápida en relación con el tratamiento antimalárico, con normalización simultánea de los valores de laboratorio, aumento de diuresis y disminución de la parasitemia; exceptuando los casos que toman curso de necrosis tubular aguda en los cuales la evolución es independiente del tratamiento antimalárico administrado y similar a la de otros tipos de necrosis tubular. Esto sugiere que el daño es predominantemente funcional, susceptible de mejoría rápida con la disminución de la parasitemia.

El pronóstico de la IRA malárica perse, es bueno. La mortalidad depende de la gravedad de otras complicaciones o combinación de las mismas y principalmente de la sensibilidad del Plasmodium al tratamiento empleado. No hubo mortalidad en nuestra casuística.

### RESUMEN

Se estudian 18 casos de insuficiencia renal aguda ocurridos en 422 pacientes con malaria por *P. Falciparum*.

La aparición de falla renal guarda relación con la severidad general del cuadro clínico, principalmente con la parasitemia, hiperbilirrubinemia e hiponatremia.

Aparte de las medidas orientadas al control de la IRA, el tratamiento debe dirigirse específicamente a disminuir la parasitemia en forma rápida con quimioterapia y aún con exanguinotransfusión.

Todos los pacientes de este estudio se recuperaron, en promedio 8.6 días después del comienzo de la IRA, sincrónicamente con la mejoría de los otros síntomas de la malaria.

### SUMMARY

Eighteen cases of acute renal failure occurring in 422 patients with *P. Falciparum* malaria, were studied.

There is a relationship between the renal failure and the severity of the clinical picture, particularly with parasitemia, hyperbilirubinemia and hyponatremia.

Further to the measures used in controlling acute renal failure, the treatment trends specifically towards a rapid diminishing of the parasitemia with chemotherapy or even with exsanguinotransfusion.

All the 18 patients recovered after an average of 8.6 days, from the onset of acute renal failure, with a concomitant improvement of the other symptoms of malaria.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sitprija, V., Indraprasit, S. et al.: Renal failure in malaria. Lancet 1: 185 - 188, 1967.

- 2.- Stone, W. J. and Knespschild, J. H.: Acute renal insufficiency in *Falciparum* malaria (abstract). Third annual Meeting of the American Society of Nephrology, Washington D. C., Dec. 1 - 2, 1969.
- 3.- Mukherjee, A. P., White, J. C. and Lau, K. S.: *Falciparum* malaria associated with jaundice, renal failure and anaemia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 65: 808 - 814, 1971.
- 4.- Maegraith, B. G. and Findlay, G. M.: Oliguria in Black-water fever. *Lancet* 2: 403-404, 1944.
- 5.- Kibukamusoke, J. W. and Hutt, M. S. R.: Histological features of the nephrotic syndrome associated with quartan malaria. *J. Clin. Pathol.* 20: 117 - 123, 1967.
- 6.- Thuriaux, M. C.: The nephrotic syndrome and *Plasmodium malariae* in the Yemen Arab Republic. *J. Trop. Med. Hyg.* 74: 36 - 38, 1971.
- 7.- Powell, K. C. and Meadow, P.: The nephrotic syndrome in New Guinea, a clinical and histological spectrum. *Aust. N. Z. J. Med.* 4: 363 - 373, 1971.
- 8.- Hendrickse, R. G. et al.: Quartan malarial nephrotic syndrome, collaborative clinicopathological study in Nigerian children. *Lancet* 1: 1143- 1148, 1972.
- 9.- Ward, P. A. and Kibukamusoke, J. W.: Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulonephritis of quartan malaria. *Lancet* 1: 283 - 285, 1969.
- 10.- Allison, A. C. et al.: Immune complexes in the nephrotic syndrome of African children. *Lancet* 1: 1232 - 1237, 1969.
- 11.- Houba, V.: Immunoglobulin classes and complement in biopsies of Nigerian children with nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 8: 761 - 774, 1971.
- 12.- Bhamarapravati, N. et al.: Glomerular changes in acute *Plasmodium Falciparum* infection. *Arch. Pathol.* 96: 289 - 293, 1973.
- 13.- Berger, M., Birch, L. M. and Conte, N. F.: The nephrotic syndrome secondary to acute glomerulonephritis during *falciparum* malaria. *Ann. Intern. Med.* 67: 1163 - 1171, 1967.
- 14.- Hartenbower, D. L., Kantor, G. L. and Rosen, V. J.: Renal failure due to acute glomerulonephritis during *falciparum* malaria: Case report. *Milit. Med.* 137: 74 - 76, 1972.
- 15.- Alvarado, G., Chwatt, L. J. et al.: Malaria. *Scientific American* 206: 86 - 101, 1962.
- 16.- Neuwissen, J. H. E.: Resistance of *Plasmodium Falciparum* to pyrimethamine and proguanil in Netherlands New Guinea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 10: 135 - 139, 1961.
- 17.- Daroff, B. R., et al.: Cerebral malaria. *JAMA* 202: 679 - 682, 1967.
- 18.- Merrit, H. H.: A textbook of Neurology. 4th. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia pp. 140 - 142, 1968.
- 19.- Boshes, R.: Neuropsychiatry manifestations during course of malaria experiences in the mediterranean theater in World War II. *Arch. Neurol. Psychiat.* 58: 14 - 27, 1947.
- 20.- Eichelberger, J. W. D. and Conrad, M. E.: Depletion of coagulation factors in drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin. Res.* 14: 338, 1966.
- 21.- Dennis, L. H. et al.: Depletion of coagulation factors in drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood* 29: 713-721, 1967.
- 22.- Harvey, A. M.: A type of neuritis associated with malaria fever. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 75: 225, 1944.
- 23.- Potes, J., Ordoñez, N. y Palacios, E.: Paludismo cerebral. *Médico* 3: 23 - 27, 1971.
- 24.- Potes, J., Camargo, J. V. y Díaz, L.: Malaria cerebral (Abstracto). Cuarto Congreso Colombiano de Medicina Interna, Bogotá, p. 130, 1976.
- 25.- Ospina, L.: Algunos hallazgos inmunológicos en la malaria. *Trib. Med. Colombia* 48: A. 14-20, 1973.
- 26.- Maegraith, B. G.: Complicaciones del paludismo *falciparum*. *Reportes Médicos* 1: 21 - 23, 1970. Reproducido del *Bull. N. Y. Acad. Med.* 45: 10, 1969.