

REVISIÓN DE TEMA

El análisis de orina como herramienta diagnóstica en casos de malaria grave

Sebastián Barrera^{1,2}, Alberto Tobón-Castaño²

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo de Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La malaria produce complicaciones y muerte especialmente en poblaciones con acceso limitado a la atención en salud. La malaria grave puede reconocerse tempranamente mediante la detección en la orina de hallazgos como la hematuria, la coluria y la proteinuria.

Se hizo una revisión narrativa basada en estudios sobre malaria grave y el empleo del análisis de orina mediante la consulta de 91 publicaciones.

Mediante el análisis de la orina, se pueden detectar alteraciones metabólicas y lesiones en distintos órganos. En estudios recientes en Colombia se ha confirmado su utilidad como apoyo en el diagnóstico de la disfunción renal, la disfunción hepática y la anemia asociada con hemólisis, las cuales son complicaciones frecuentes en la malaria.

El examen constituye una herramienta de fácil aplicación en la consulta ambulatoria y en pacientes hospitalizados para reconocer tempranamente casos complicados, y permite la detección oportuna de diferentes lesiones en el paciente con malaria, contribuyendo así a la reducción de la morbilidad grave y la mortalidad.

Palabras clave: malaria, proteinuria, hematuria.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3416>

Urinalysis as a diagnostic tool in severe malaria

Malaria accounts for a significant morbidity and mortality rate around the world, especially in communities with limited access to healthcare. Some clinical signs in urine, like haematuria, coluria and proteinuria, help for the early diagnosis of severe malaria cases.

A narrative review was conducted by analyzing 91 publications on studies about severe malaria cases and the use of urinalysis.

A urinalysis can detect metabolic disturbances and organ injury. Its diagnostic utility for frequent complications caused by malaria, such as hepatic injury, kidney dysfunction and hemolysis, has been confirmed by recent Colombian studies.

This test is an easy-to-use tool in outpatient clinics and with hospitalized patients to promptly recognize complicated cases, allowing the timely identification of different lesions in patients with malaria, thus contributing to the reduction of severe morbidity and mortality.

Key words: Malaria, proteinuria, haematuria.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3416>

La malaria es una enfermedad que afecta principalmente a las comunidades que habitan en regiones tropicales en donde constituye un importante

problema de salud pública; las poblaciones afectadas tienen, en general, un acceso limitado a la atención en salud y a los recursos diagnósticos.

En 2015 se informó una incidencia de 214 millones de casos clínicos y 438.000 muertes, la mayoría en el África subsahariana (1). La malaria afecta de manera importante a los niños, grupo que representó el 16 % del total de casos en 2015 (2) y se consideró la causa de 7 % de las muertes

Correspondencia:

Alberto Tobón-Castaño, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Calle 53 N° 61-30, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6486; Pbx: (574) 219 6487
alberto.tobon1@udea.edu.co

Recibido: 15/07/16; aceptado: 26/02/17

Contribución de los autores:

Sebastián Barrera: búsqueda bibliográfica y escritura del manuscrito

Alberto Tobón: búsqueda bibliográfica, revisión crítica, corrección y escritura del manuscrito

Los dos autores participaron en la escritura del manuscrito.

en menores de 5 años en el 2014 (3). Aunque en América Latina el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo (4), Colombia representa un caso particular, ya que el 85 % de su área rural presenta condiciones climáticas y geográficas aptas para la transmisión de la enfermedad (5), donde los principales agentes etiológicos causantes de infección única son *Plasmodium vivax* (46,6 %) y *P. falciparum* (51,8 %) (6).

Las complicaciones clínicas en la malaria varían en función del grupo etario, siendo más comunes alteraciones como la hipoglucemia, las convulsiones, la anemia grave y la acidosis en niños, mientras que el edema pulmonar y el daño renal son más comunes en pacientes adultos (4,7,8). Según la guía de tratamiento de la malaria del 2015 de la Organización Mundial de la Salud, la parasitemia causada por *Plasmodium* spp que se acompaña de alteraciones clínicas o de laboratorio inexplicables por otras causas, constituye un cuadro de malaria complicada. Entre estas alteraciones se incluyen el coma o más de dos convulsiones en 24 horas, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el edema pulmonar, la hipotensión grave (presión arterial sistólica <70 mm Hg en adultos o <50 mm Hg en niños), la lesión renal aguda (creatinina sérica >3 mg/dl o nitrógeno ureico en sangre -BUN>60 mg%), la ictericia sumada a las lesiones de órgano, la hipoglucemia (glucemia <40 mg%), la anemia grave (hemoglobina <5 g/dl), la hiperlactatemia y la acidosis metabólica (9).

Aunque *P. falciparum* se ha considerado el principal causante de malaria grave, *P. vivax* también ha demostrado la capacidad de producir complicaciones clínicas (10), y cada vez son más frecuentes los reportes en este sentido provenientes de regiones de baja endemia donde este parásito circula, como en el caso de Colombia (1). Ello hace necesario reconocer tempranamente las manifestaciones de deterioro clínico o los signos de peligro de desarrollar la enfermedad en su forma complicada (11), independientemente de la especie de plasmodio presente.

El análisis de la orina (también llamado uroanálisis, examen parcial de orina o examen citoquímico de orina) permite evidenciar signos de daño poco explorados en los pacientes con malaria. Este examen, que tiene un bajo costo y puede realizarse en la consulta ambulatoria o en el paciente hospitalizado, brinda valiosa información sobre su estado clínico.

El objetivo de esta revisión fue describir hallazgos comprobados mediante el análisis de orina en

pacientes con malaria y su correlación con las lesiones de órganos, así como analizar su utilidad en el diagnóstico de complicaciones en la malaria.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda bibliográfica en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América, "Pubmed", sin restricción de fechas de publicación o idioma, entre enero y marzo de 2016. La búsqueda se hizo en tres categorías: 1) estudios sobre el uso del análisis de orina en pacientes con malaria usando la combinación de términos Mesh "urinalysis and (*Plasmodium* or malaria or paludism)"; 2) estudios sobre orina oscura por tratarse del signo más informado en pacientes con malaria en el análisis de orina, con la combinación de términos Mesh "dark urine and (*Plasmodium* or malaria or paludism)"; 3) estudios sobre malaria complicada que hubieran estudiado alteraciones en la orina usando la combinación de términos Mesh "complicated malaria and (clinical or renal or hepatic or anemia)".

Criterios de inclusión

Se analizaron todos los artículos de estudios de casos y controles, cohortes y estudios transversales encontrados en las categorías 1 y 2; en la 3 se seleccionaron los documentos relevantes según pertinencia temática dada la abundancia de artículos que incluían el término "orina".

Resultados

En la categoría 1 se encontraron 27 publicaciones de las cuales se analizaron cuatro; en la 2 se encontraron 19 y se analizaron cuatro, y en la 3 se hallaron 268 publicaciones y se seleccionaron 83.

Hallazgos de la revisión

Complicaciones frecuentes en la malaria y signos de peligro. Los signos y síntomas en los pacientes con malaria no complicada por lo general hacen parte de un síndrome febril agudo acompañado de escalofrío, sudoración, cefalea, dolor osteomuscular y vómito. A medida que se agrava el cuadro clínico, aparecen signos y síntomas que señalan la instauración de la enfermedad complicada (12); entre los signos de peligro más frecuentemente observados se incluyen ictericia, palidez, signos respiratorios, orina oscura, alteraciones neurológicas, postración, hiperpirexia y vómito repetido (13-16). En Colombia, la disfunción hepática (12-33 %), la disfunción renal (3-31 %) y la anemia grave (5-12 %) (12,17) son los criterios de malaria grave más frecuentemente informados.

Las complicaciones hepáticas se han descrito en los casos de malaria causados por todas las especies en humanos (18,19), generalmente asociadas con la ictericia, la cual se observa en las escleróticas cuando la bilirrubina supera los 3 mg/dl (20), y puede obedecer también a la hemólisis (21). La ictericia se considera una de las manifestaciones clínicas de complicación más comunes en pacientes con malaria por *P. falciparum* (10-40 %) (8) y alcanza una frecuencia de hasta 9 % en la causada por *P. vivax*. La ictericia se asocia con las lesiones hepática y renal (20,22,23), y fue más frecuente en quienes presentaban lesión renal que en quienes no tenían esta complicación (24-27); por ejemplo, en Vietnam se observó que la frecuencia de ictericia fue de 63 % en pacientes con malaria y falla renal frente a 20 % en aquellos sin compromiso renal (28).

La anemia grave en la malaria se explica, en parte, por la hemólisis y se presenta con mayor frecuencia en niños (29-32), en quienes un signo frecuente es la palidez intensa, llamada también palidez definitiva; este signo se hace evidente cuando los niveles de hemoglobina descienden por debajo de 7 u 8 g/dl (33), lo cual se ha establecido como un signo de gran especificidad para diagnosticar la anemia grave (34).

La lesión renal aguda en los pacientes con malaria ha resultado en una alta tasa de mortalidad (35,36), y se ha relacionado con otras complicaciones clínicas (37-39), tales como la malaria cerebral (40), la hiperbilirrubinemia (41,42) y la coagulación intravascular diseminada (43,44), todos factores de mal pronóstico. La lesión renal informada con mayor frecuencia en la malaria es de tipo agudo. En general, se ha descrito la necrosis tubular (45), así como la enfermedad renal crónica (44,45). La glomerulonefritis, atribuida a reacciones mediadas por complejos inmunes y proteínas del complemento, también se ha descrito, pero con menor frecuencia. Aunque hay relación entre la lesión renal aguda y la enfermedad renal crónica (46), en la malaria esto no se conoce. Algunos signos como la orina oscura, la proteinuria y la hematuria se han descrito en casos de lesión renal en la malaria (47-50).

El síndrome nefrótico en la enfermedad crónica puede presentarse con mayor frecuencia en niños, especialmente asociada con infecciones por *P. malariae*, siendo la proteinuria un hallazgo característico (48). La orina oscura se ha explicado por la hemoglobinuria (51), la mioglobinuria (51), la

hematuria (33) y la bilirrubinuria (33,52); la oportuna detección de esta alteración en la orina ayudaría a reconocer tempranamente las lesiones hepática y renal (31). Sin embargo, como signo de peligro se ha explorado poco en el paciente con malaria, al igual que otras alteraciones detectadas en el análisis de orina. Debe tenerse presente que la lesión renal aguda en los pacientes con malaria se ha relacionado con la presencia de lesión en otros órganos y con un peor pronóstico (15,53-55).

Análisis de orina

El término análisis de orina hace referencia a un conjunto de pruebas de tamización que permiten detectar la enfermedad renal, las afecciones de las vías urinarias o las sistémicas (56). El uso de las tiras reactivas permite evaluar componentes fisicoquímicos y celulares de la orina (57). Los parámetros estudiados en la orina mediante el análisis de orina se presentan en el cuadro 1.

Alteraciones en el análisis de orina en la malaria

Los estudios que evaluaban las alteraciones en el análisis de orina en la malaria fueron escasos. Se han descrito la proteinuria (33,50,60), la hematuria (50,60,61), la mioglobinuria (22,41,51), la urobilinuria (52) y la hemoglobinuria (62), alteraciones que están relacionadas con las complicaciones y que pueden utilizarse como marcadores tempranos del daño.

En un estudio realizado en Sudán en el cual se evaluaron las alteraciones detectadas en el análisis de orina de 600 pacientes con malaria por *P. falciparum* se reportó albuminuria (84,9 %), cilindros (71,4 %), piuria (53,8 %) y hematuria (45 %) (63). La comparación de los parámetros del análisis de orina de pacientes febriles con malaria causada por diferentes especies de *Plasmodium* y de otros sin malaria en Nigeria evidenció una mayor frecuencia de alteraciones en aquellos con bilirrubinuria y urobilinuria en 30 y 10 % de los casos de malaria, respectivamente, frente a 15 y 5 % de los controles ($p < 0,05$) (52).

El análisis de orina en casos graves y agudos de malaria por *P. falciparum* o *P. vivax* en dos regiones de Colombia mostró que 22 % de los pacientes presentaba orina oscura, alteración que se asoció con la disfunción hepática, la disfunción renal y la anemia grave. Además, en estos pacientes se presentó hemoglobinuria (86 %), urobilinuria (66 %), proteinuria (54 %), hematuria (43 %) y bilirrubinuria (39 %); la proteinuria se asoció con la disfunción renal (33). Una forma poco frecuente de

Cuadro 1. Parámetros que incluye el análisis de orina*

Característica	Condición normal	Causas de anormalidad
Aspecto	Transparente	Si hay espuma abundante o persistente se asocia a proteinuria o a la presencia de sales biliares que modifican la tensión superficial. El aspecto turbio de la orina puede deberse a piuria, infecciones bacterianas o fúngicas.
Color	Ámbar	Presencia de urocromos que no siempre representa un hallazgo patológico, ya que puede deberse a alimentos o interacción con medicamentos.
Ph	Oscila a lo largo del día entre 4,6-8,0	Afectado por la dieta: proteínas y componentes ácidos lo acidifican mientras que dietas ricas en citrato lo alcalinizan. Los valores extremos, altos o bajos, pueden deberse a presencia de leucocitos o eritrocitos.
Gravedad específica	Rango de normalidad para las tirillas de orina: 1.016-1.022 (56)	Valores de 1.020 o más se relacionan con pérdidas de agua corporal a partir de 4 % e indican deshidratación; valores inferiores a 1.010 se han relacionado con estados de adecuada hidratación (58) o con alteración en los mecanismos de concentración tubular o tubular e intersticial.
Proteínas	Ausente (<10 mg/dl)	La excreción diaria entre 30 y 150 mg se define como microalbuminuria y es un signo de enfermedad renal temprana.
Glucosa	Ausente (<30 mg/dl)	Hay glucosuria si la carga de glucosa filtrada supera la reabsorción renal (180 mg/dl); se asocia a diabetes mellitus, enfermedades del páncreas, enfermedades hepáticas y síndrome de Fanconi.
Urobilinógeno	Ausente; puede estar en pequeñas cantidades (<1 mg/dl)	Su presencia puede ser un indicador temprano del daño del parénquima hepático, enfermedad hepatocelular y anemia hemolítica.
Bilirrubina	Ausente; puede encontrarse en valores bajos (< 0,2 mg/dl)	Su presencia se denomina coluria. La bilirrubina conjugada es soluble en agua, por tanto los resultados positivos en la tirilla reactiva se deben a esta bilirrubina y pueden observarse en pacientes con ictericia obstructiva, daño hepático y cáncer de páncreas o de conductos biliares. La bilirrubina no conjugada, resultado de los diferentes procesos hemolíticos, es insoluble en agua, no puede pasar a través del glomérulo renal y no se ve representada en la tirilla reactiva.
Nitritos	Ausentes	Son producto de la reducción bacteriana de nitratos urinarios a nitritos; la mayoría de bacterias Gram positivas y Gram negativas pueden realizar esta conversión, por lo que un resultado positivo en este parámetro es específico para bacteriuria.
Leucocitos	Normalmente no aparecen en orina	Los leucocitos excretados en la orina son casi exclusivamente polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos; la tirilla reactiva los detecta por la actividad de la esterasa que poseen y detecta tanto leucocitos lisados como íntegros.
Sangre	Ausente	La tirilla reactiva detecta eritrocitos completos, eritrocitos lisados y hemoglobina por la actividad peroxidasa de los eritrocitos, reacción que también puede ser catalizada por la mioglobina, por lo tanto un resultado positivo puede indicar cualquiera de estos componentes biológicos. La prueba permite diagnosticar hematuria o hemoglobinuria y hemoglobina libre (59).

*Tabla elaborada con base en los estudios de Campuzano y de Arbeláez (56,57)

alteración en la orina se presenta en el síndrome llamado “fiebre de aguas negras” (*black water fever*), el cual se ha informado especialmente en infecciones con *P. falciparum*, pero también con *P. vivax* y *P. malariae*, y en sujetos con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa está asociado con el uso de antimaláricos del grupo de los aminoalcoholes, como la quinina y la halofantrina (64).

Es una forma grave de la malaria debida a la hemólisis intravascular masiva, la cual se manifiesta con hemoglobinuria, anemia, ictericia y orina oscura (color negro) (65) y a menudo produce lesión renal (64).

Proteinuria. Esta alteración se ha reportado en pacientes de Nigeria y Colombia (50,52,66); en pacientes colombianos se informó 54 % de proteinuria en un estudio que incluyó casos graves y controles, la cual se asoció con disfunción renal (OR=2,5; 1,0-6,5) (33). En los pacientes con lesión renal aguda la proteinuria es indicativa de la progresión hacia nefropatía (33,37,42,67), y se ha reportado que esta alteración en presencia de hematuria es sugestiva de enfermedad glomerular (50,68). Se ha establecido que la proteinuria en la malaria presenta un patrón glomerular intersticial (67,69), lo cual podría explicarse por el daño

generado por el infiltrado linfocitario y por el depósito de complejos inmunitarios, aunque esto último se ha reportado poco (48,70).

En un estudio sobre la capacidad del análisis de orina para detectar el daño renal en pacientes con malaria se concluye que la proteinuria es un factor independiente de daño renal, con una sensibilidad de 88,2 % y una especificidad de 62,7 % (60). Sin embargo, la proteinuria no se relacionó con el nitrógeno ureico en sangre, lo cual probablemente se explica por el estado hipercatabólico asociado con el desarrollo de la lesión renal aguda que se ha descrito en casos de malaria (47,71).

Por otra parte, en un estudio en el que participaron 1.328 pacientes colombianos entre 5 y 65 años de edad, se reportó la relación entre la proteinuria y un nivel de creatinina mayor de 1,5 mg/dl, coluria y hemoglobinuria, lo que sugiere su papel como marcador de disfunción renal (50).

En Nigeria se evaluó el comportamiento de la función renal en niños durante el ataque agudo de malaria, y se encontró que la proteinuria se presentó en 40 % de los pacientes en la fase aguda de la infección. Aunque no se relacionó con una reducción en la tasa de depuración de la creatinina, la cual fue más baja durante la infección aguda comparada con la fase de recuperación, los autores concluyeron que se daba un deterioro de la función renal durante la fase aguda de la infección en niños (66).

Debe tenerse presente que la creatinina por sí sola no es el mejor indicador de lesión renal, y que se cuestiona la utilidad de la clasificación de la lesión renal aguda basada en los valores de creatinina debido a su falta de sensibilidad y especificidad (72), además de su tardía elevación en los episodios de daño renal, llegando a niveles clínicamente significativos una vez la tasa de filtración glomerular ha caído en 50 % (73). En este sentido, Hanson, *et al.*, no encontraron relación entre la concentración de creatinina en sangre y la mortalidad en pacientes con malaria, pero sí evidenciaron mayores valores de nitrógeno ureico en sangre entre los pacientes que murieron (74).

En conclusión, la proteinuria en los pacientes con malaria es un hallazgo que puede indicar tempranamente la progresión de la infección hacia nefropatía. Esta observación es de vital importancia si se tiene en cuenta que la falla renal aguda es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con procesos infecciosos graves

(75,76) y que su lesión durante la sepsis, generada por una serie de factores como la hipovolemia y la hipotensión, es un fenómeno común (77) y potencialmente reversible (49).

Bilirrubinuria. Al final del ciclo eritrocítico de la infección por *Plasmodium* spp se genera la ruptura de los eritrocitos con esquizontes, hecho que se relaciona con los paroxismos febriles propios de la enfermedad (78). Sin embargo, la hiperbilirrubinemia que se produce es generalmente leve, y no causa ictericia intensa (23,79), posiblemente porque la proporción de eritrocitos infectados suele ser baja y la parasitemia por sí sola solo explica hasta 10 % de la disminución total del hematocrito (80).

La bilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa se puede explicar en el paciente con malaria por la colestasis; al parecer la ictericia de origen hepatocelular parece deberse a la supresión de la excreción de la bilirrubina (21). La bilirrubinemia que se produce por la hemólisis se da a expensas de la bilirrubina indirecta, la cual no se detecta en el análisis de orina; pero este, en cambio, detecta la bilirrubina directa (conjugada) debido a que esta sí atraviesa la barrera de filtración glomerular (56).

En los pacientes con malaria se ha reportado el incremento de la bilirrubina total y directa (20,22,33,52,81), posiblemente debido a la conjugación hepática (33). Esta hiperbilirrubinemia, conjuntamente con el incremento de las transaminasas, es un marcador importante de la disfunción hepática (33,82). Ante un aumento de la bilirrubina directa, la respuesta fisiológica está orientada a incrementar su excreción (83). Se ha descrito que la bilirrubina directa puede ser tóxica para las células del epitelio tubular renal, con el paulatino deterioro de la función del órgano que favorece la acumulación de bilirrubina en sangre, lo cual perpetúa el ciclo de daño (84).

La bilirrubinuria, o coluria, se explica entonces por la bilirrubina directa y se ha reportado en 14 a 28 % de los pacientes con malaria (13,33,52), y se la ha asociado con la presencia de orina oscura (33); asimismo se ha correlacionado positivamente con la parasitemia (85).

Hematuria, hemoglobinuria y mioglobinuria. Desde el punto de vista clínico, la hematuria puede presentarse por alguna de estas causas: daño glomerular, daño renal no glomerular o por sangrado en zonas de las vías urinarias diferentes al riñón (hematuria urológica). El daño glomerular se manifiesta con la presencia de proteinuria

significativa y eritrocitos dismórficos; en el daño renal no glomerular se presenta la proteinuria no asociada con eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocitarios, y la hematuria urológica no se asocia con eritrocitos dismórficos, cilindros eritrocitarios o proteinuria significativa (57). El sedimento, además de indicar el origen de la hematuria, también es útil para saber si hay presencia de necrosis tubular renal (86), que es el hallazgo histológico más común en la lesión renal en el paciente con malaria (38,39,45).

La presencia de hemoglobinuria se ha relacionado con el daño renal en la malaria (51,61,62); la presencia de sangre en el análisis de orina (en cualquiera de las formas detectadas por la tirilla reactiva), se ha reportado entre 15 y 44 % de los pacientes con malaria (50,52,87). Se ha reportado que los valores de hematuria son más altos en pacientes con lesión renal; en la India la presencia de hematuria registró una sensibilidad de 94,1 % y una especificidad de 90,8 % para la detección de la lesión renal aguda, además de tener una relación estadística con niveles más elevados de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina (60).

La frecuencia informada de hematuria en diferentes estudios no guarda relación con la especie de *Plasmodium*. En Nigeria se encontró que la frecuencia de hematuria fue significativamente mayor en pacientes con infección por *P. falciparum* comparada con otras especies (52). En la India, 8,3 % de pacientes infectados con *P. falciparum* y el 8,2 % con *P. vivax* presentaron hemoglobinuria (88), mientras que en pacientes colombianos la hemoglobinuria fue mayor con *P. vivax* (19,6 %) que con *P. falciparum* (1,9 %) (50). Esta variabilidad puede deberse a que se suman los datos de pacientes con malaria grave y sin ella y no se excluyen las comorbilidades que pudieran explicar las diferencias.

La hemoglobinuria y mioglobinuria se pueden presentar en condiciones como las anemias hemolíticas graves y las lesiones musculares (34), condiciones que pueden ocurrir en el paciente con malaria. La mioglobinuria se ha reportado como causante de la orina oscura (51,89,90) y la lesión renal en la malaria (91-96). La rabdomiolisis es una condición poco informada en la malaria; se ha descrito tanto en la infección con *P. vivax* como en la causada por *P. falciparum* (90,97) y poco se sabe de su patogenia. Sin embargo, se especula que la obstrucción microcapilar podría tener un papel muy importante (98).

Urobilinógeno. La presencia de urobilinógeno en la tirilla reactiva indica la presencia de una lesión en el parénquima hepático (56), y se lo ha relacionado con alteraciones en los marcadores de la función hepática. Aunque este parámetro del análisis de orina no ofrece mayor información que la que aportaría un cuadro clínico sugestivo de lesión hepática (99), sí puede ser muy útil cuando esta no está presente. La orina alcalina aumenta la depuración del urobilinógeno, y ello puede ser la causa del resultado de falso positivo (56).

En la malaria se ha reportado una incidencia de urobilinuria de hasta 41 % (33,52), lo cual se ha relacionado con la orina oscura (33).

Leucocituria. La leucocituria es muy específica de la infección en las vías urinaria, sin embargo, presenta poca sensibilidad; su presencia concomitante con la de nitritos es un indicador de infección. A pesar de esto, los nitritos pueden dar resultados negativos por múltiples razones, entre ellas, que la bacteria carezca de la enzima que cataliza la conversión de nitratos a nitritos (57). En un estudio en Nigeria, la piuria se informó en 41 % de los pacientes con malaria, frecuencia sin diferencia significativa en comparación con los pacientes sin malaria (32 %) (52); resultados similares se informaron en Sudán, en donde 77 de 331 (23,3 %) pacientes con malaria presentaron piuria, porcentaje parecido al de pacientes febriles sin malaria (24,5 %) (100).

Uno de los patrones clínicos de la lesión renal en el paciente con malaria es el desarrollo de nefritis intersticial aguda, la cual, si bien se ha reportado en modelos animales luego de la vacunación con antígenos de *P. falciparum* (101,102), no se ha informado como una lesión aislada en pacientes con malaria por *P. falciparum* sino asociada a necrosis tubular aguda y lesión glomerular (48,103,104). Se ha informado leucocituria en pacientes sin malaria pero con nefritis intersticial aguda (105,106), alteración que se informó hasta en 82 % de los pacientes con nefritis intersticial inducida por fármacos (105).

Varias enfermedades tropicales, entre ellas algunas infecciones parasitarias, se han asociado con la piuria estéril (107), y las infecciones por *Plasmodium* podrían estar relacionadas con esta alteración; sin embargo, se necesitan más investigaciones que aclaren su significado, puesto que la leucocituria puede indicar un amplio rango de condiciones, desde la nefritis intersticial hasta las infecciones de las vías urinarias.

Otras alteraciones. Se han descrito otras alteraciones en el análisis de orina en la malaria, como la presencia de cetonas y nitritos (52,63,66,85), y se ha visto que presentan una correlación positiva con la parasitemia (85), pero no es claro su significado.

El estudio más reciente en Colombia se llevó a cabo con 620 pacientes de malaria por *P. falciparum* o *P. vivax* (108), y en él se observaron interrelaciones entre diversas variables del análisis de orina que indican el compromiso simultáneo de órganos con alteraciones metabólicas durante la malaria. Las alteraciones más frecuentes fueron la bilirrubinuria, la proteinuria, la urobilinuria y el aumento de la densidad específica. Algunas de estas alteraciones fueron más frecuentes en pacientes graves; la proteinuria y la bilirrubinuria se asociaron estadísticamente con la disfunción hepática y la renal, y la cetonuria con las alteraciones neurológicas. En general, la urobilinuria se relacionó con un mayor riesgo de malaria grave.

Si bien las alteraciones en la orina se han relacionado con lesiones específicas y pueden advertir sobre el desarrollo de la malaria complicada, su diagnóstico se confirma mediante marcadores séricos como la creatinina, en el caso de la lesión renal (109), o la bilirrubina sérica y las transaminasas en el caso de la ictericia secundaria (9,110). Las alteraciones en el análisis de orina en el paciente con malaria constituyen signos clínicos de peligro, cuya aparición nos informa de la evolución de la enfermedad hacia una condición complicada (11), especialmente por el reconocimiento de la disfunción hepática y la renal, complicaciones frecuentes en la malaria, pero también de otras lesiones como la hemólisis y la rhabdomiólisis según los estudios incluidos en esta revisión.

Son pocos los estudios publicados que utilizan el análisis de orina como herramienta diagnóstica en los pacientes con malaria, o que valoran su utilidad para detectar las lesiones de órgano. Este examen es un método diagnóstico de fácil aplicación en la consulta externa e, incluso, en pacientes hospitalizados, y permite la detección oportuna de diferentes lesiones en el paciente con malaria, contribuyendo así a la reducción de la morbilidad grave y la mortalidad.

Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiación

Estudio financiado con recursos de la Vicerrectoría de Investigación, Facultad de Medicina y Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. **World Health Organisation.** World malaria report 2014. Geneva: WHO; 2014.
2. **World Health Organization.** World Malaria Report 2015. Geneva; WHO; 2015.
3. **UNICEF, World Health Organization, The World Bank, United Nations.** Level & Trend in Child Mortality. Report 2014. New York: United Nations Children's Fund; 2014.
4. **White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM.** Malaria. Lancet. 2014;383:723-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)
5. **Maestre AE.** Plasmodios. En: Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Maestre AE, Ospina S, Robledo C, *et al.*, editores. Microbiología de las infecciones humanas. Primera edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007. p. 340-51.
6. **Ospina M, Mancel E, Pacheco O, Quijada H.** Enfermedades transmitidas por vectores. Malaria. Boletín Epidemiológico Semanal. 2015;52:35-9.
7. **Walker NF, Nadjm B, Whitty CJM.** Malaria. Medicine (Baltimore). 2014;42:100-6. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.11.011>
8. **Suh KN, Kain KC, Keystone JS.** Malaria. CMAJ. 2004;170:1693-702. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1030418>
9. **World Health Organization.** Treatment of severe malaria. Guidelines For The Treatment of Malaria. Geneva: WHO; 2015. p. 71-88.
10. **Baird JK.** Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. Trends Parasitol. 2007;23:533-9. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2007.08.011>
11. **Tobón-Castaño A.** Signos de peligro en el paciente con malaria. Biomédica. 2009;29:320-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i2.33>
12. **Tobón-Castaño A, Piñeros-Jiménez JG, Blair-Trujillo S, Carmona-Fonseca J.** Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum*. Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). Iatreia. 2006;19:339-55.
13. **Tobón-Castaño A, Giraldo-Castro C, Blair-Trujillo S.** Utilidad de los signos clínicos y parasitológicos en el pronóstico de la malaria grave en Colombia. Biomédica. 2012; 32:79-94. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i0.613>
14. **O'Brien AT, Ramírez JF, Martínez SP.** A descriptive study of 16 severe *Plasmodium vivax* cases from three municipalities of Colombia between 2009 and 2013. Malar J. 2014;13:404. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-404>
15. **Gupta BK, Gupta A, Nehra HR, Balotia HR, Meena SL, Kumar S.** Clinical profile and prognostic indicators in adults hospitalized with severe malaria caused by different *Plasmodium* species. Infect Dis (Auckl). 2015;8:45-50. <https://doi.org/10.4137/IDRT.S34039>
16. **Arboleda M, Pérez MF, Fernández D, Usuga LY, Meza M.** Perfil clínico y de laboratorio de los pacientes con malaria por

- Plasmodium vivax*, hospitalizados en Apartadó, Colombia. Biomédica. 2012;32 (Suppl. 1):58-67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i0.599>
17. **González L, Guzmán M, Carmona-Fonseca J, Lopera T, Blair S.** Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín (Colombia). Acta Médica Colomb. 2000;25:165-70.
 18. **Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A.** *Plasmodium vivax* malaria. Emerg Infect Dis. 2005;11:132-4. <https://doi.org/10.3201/eid1101.040519>
 19. **Tangpukdee N, Thanachartwet V, Krudsood S, Luplertlop N, Pornpininworakij K, Chalermrut K, et al.** Minor liver profile dysfunctions in *Plasmodium vivax*, *P. malariae* and *P. ovale* patients and normalization after treatment. Korean J Parasitol. 2006;44:295-302. <https://doi.org/10.3347/kjp.2006.44.4.295>
 20. **Cortina A del M, Tobón-Castaño A.** Jaundice and hepatopathy in patients with malaria. Infectio. 2010;14:277-85.
 21. **Anand AC, Puri P.** Jaundice in malaria. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1322-32. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03884.x>
 22. **Abro AH, Ustadi AM, Abro HA, Abdou AS, Younis NJ, Akaila SI.** Jaundice with hepatic dysfunction in *P. falciparum* malaria. J Coll Physicians Surg Pak. 2009;19:363-6. <https://doi.org/10.2009/JCPSP.363366>
 23. **Kochar DK, Singh P, Agarwal P, Kochar SK, Pokharna R, Sareen PK.** Malarial hepatitis. J Assoc Physicians India. 2003;51:1069-72.
 24. **Aloni MN, Nsibu CN, Meeko-Mimaniye M, Ekulu PM, Bodi JM.** Acute renal failure in Congolese children: A tertiary institution experience. Acta Paediatr. 2012;101:e514-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02827.x>
 25. **Mishra SK, Mahanta KC, Mohanty S.** Malaria associated acute renal failure-experience from Rourkela, Eastern India. J Indian Med Assoc. 2008;106:640-2.654.
 26. **Kapoor K, Gupta S.** Malarial acute kidney injury in a paediatric intensive care unit. Trop Doct. 2012;3:203-5. <https://doi.org/10.1258/td.2012.120196>
 27. **Kute VB, Shah PR, Munjappa BC, Gumber MR, Patel H V, Jain SH, et al.** Outcome and prognostic factors of malaria-associated acute kidney injury requiring hemodialysis: A single center experience. Indian J Nephrol. 2012;22:33-8. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.83737>
 28. **Trang TT, Phu NH, Vinh H, Hien TT, Cuong BM, Chau TT, et al.** Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. Clin Infect Dis. 1992;15:874-80.
 29. **Kalinga A, Mayige M, Kagaruki G, Shao A, Mwakuya B, Jacob F, et al.** Clinical manifestations and outcomes of severe malaria among children admitted at Rungwe and Kyela district hospitals in south-western Tanzania. Tanzan J Health Res. 2012;14:3-8.
 30. **Imbert P, Candito D, Ka S, Sartelet I, Baujat G, Rogier C.** Severe malaria in children from the seasonal low-transmission zone of Senegal: Effect of age on the clinical manifestations. Dakar Med. 1997;42:44-8.
 31. **Idro R, Bitarakwate E, Tumwesigire S, John CC.** Clinical manifestations of severe malaria in the highlands of south-western Uganda. Am J Trop Med Hyg. 2005;72:561-7.
 32. **Medina-Morales DA, Montoya-Franco E, Sánchez-Aristizábal V del P, Machado-Alba JE, Rodríguez-Morales AJ.** Severe and benign *Plasmodium vivax* malaria in Emberá (Amerindian) children and adolescents from an endemic municipality in Western Colombia. J Infect Public Health. 2016;9:172-80. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.09.001>
 33. **Tobón-Castaño A, Cortina A del M, Miranda AF, Blair Trujillo S.** Orina oscura e ictericia como signos de peligro en malaria por *Plasmodium falciparum* en Colombia. Rev Cubana Med Trop. 2010;2:28-35.
 34. **Luby SP, Kazembe PN, Redd SC, Ziba C, Nwanyanwu OC, Hightower W, et al.** Using clinical signs to diagnose anaemia in African children. Bull World Health Organ. 1995;73:477-82.
 35. **Phu NH, Hien TT, Hoang Mai NT, Hong Chau TT, Chuong L Van, Loc PP, et al.** Hemofiltration and Peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. N Engl J Med. 2002;347:895-902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020074>
 36. **Kochar D, Kumawat BL, Karan S, Kochar SK, Agarwal RP.** Severe and complicated malaria in Bikaner (Rajasthan), western India. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997;28:259-67.
 37. **Abdul Manan J, Ali H, Lal M.** Acute renal failure associated with malaria. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2006;18:47-52. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.121298>
 38. **Das BS.** Renal failure in malaria. J Vector Borne Dis. 2008;45:83-97.
 39. **Mishra SK, Das BS.** Malaria and acute kidney injury. Semin Nephrol. 2008;28:395-408. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.04.007>
 40. **Shukla VS, Singh RG, Rathore SS.** Outcome of malaria-associated acute kidney injury: A prospective study from a single center. Ren Fail. 2013;35:801-5. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.800808>
 41. **Clark IA, Cowden WB.** The pathophysiology of falciparum malaria. Pharmacol Ther. 2003;99:221-60. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00060-3)
 42. **Panda SK, Das MC, Meher LK, Rathod PK.** Risk factors for acute renal failure in severe falciparum malaria. Indian J Nephrol. 2003;13:55-8.
 43. **Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, Naqvi A, Rizbi A.** Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:1820-3.
 44. **Al-Mendalawi MD.** Acute renal failure associated with malaria in Children. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2013;24:1255. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.121298>
 45. **Miranda-Arboleda AF, Martínez-Salazar EL, Tobón-Castaño A.** El riñón en la malaria: de la patogenia a las manifestaciones clínicas. Infectio. 2014;18:120-8. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.05.003>
 46. **Ingelfinger JR, Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL.** Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. N Engl J Med. 2014;371:58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1214243>
 47. **Barsoum RS.** Malarial acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 2000;11:2147-54.

48. **Barsoum RS.** Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1588-97.
49. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.** Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380:756-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2)
50. **Arévalo-Herrera M, López-Pérez M, Medina L, Moreno A, Gutiérrez JB, Herrera S.** Clinical profile of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in low and unstable malaria transmission settings of Colombia. *Malar J.* 2015;14:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0678-3>
51. **O'Donnell A, Weatherall DJ, Taylor AM, Reeder JC, Allen SJ.** Muscle cell injury, haemolysis and dark urine in children with falciparum malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:817-25. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.11.015>
52. **Ugwuaja EI, Ugwu NC.** Abnormal findings on dipstick urinalysis of out-patients with malaria in Abakaliki, Nigeria. *J Vector Borne Dis.* 2011;48:205-9.
53. **Saravu K, Rishikesh K, Parikh CR.** Risk factors and outcomes stratified by severity of acute kidney injury in malaria. *PLoS One.* 2014;9:e90419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090419>
54. **Mohapatra BN, Jangid SK, Mohanty R.** GCRBS score: A new scoring system for predicting outcome in severe falciparum malaria. *J Assoc Physicians India.* 2014;62:14-7.
55. **Khan W, Zakai HA, Umm-E-Asma.** Clinico-pathological studies of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* - malaria in India and Saudi Arabia. *Acta Parasitol.* 2014;59:206-12. <https://doi.org/10.2478/s11686-014-0227-1>
56. **Campuzano-Maya G, Arbeláez-Gómez M.** El uroanálisis: un gran aliado del médico. *Urol Colomb.* 2007;16:67-92.
57. **Campuzano-Maya G, Arbeláez-Gómez M.** Uroanálisis: más que un examen de rutina. *Med Lab.* 2006;12:511-56.
58. **Kavouras S.** Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5:519-24.
59. **Morales-Peñaloza G, Valero-Cely F, Gaona JL.** Hematuria microscópica. *Urol Colomb.* 2003;12:31-44.
60. **Sudhanshu PS, Mishra SK.** Can Urine Dipstick test detect renal impairment in *Plasmodium falciparum* malaria in a rural setup? *Trop Doct.* 2010;40:106-7. <https://doi.org/10.1258/td.2010.090382>
61. **Bodi JM, Nsibu CN, Longenge RL, Aloni MN, Akilimali PZ, Tshibassu PM, et al.** Blackwater fever in Congolese children: A report of clinical, laboratory features and risk factors. *Malar J.* 2003;12:205. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-205>
62. **Ajetunmobi WA, Orimadegun AE, Brown BJ, Afolabi NK, Olabiyi FA, Anetor JI, et al.** Haemoglobinuria among children with severe malaria attending tertiary care in Ibadan, Nigeria. *Malar J.* 2012;11:336. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-336>
63. **Karoum Ael G, Mohammed BA.** Urine analysis in malaria in Kassala Town, Eastern Sudan. *Saudi J Kidney Dis Traspl.* 2013;24:376-8.
64. **Lon C, Spring M, Sok S, Chann S, Bun R, Ittiverakul M, et al.** Blackwater fever in an uncomplicated *Plasmodium falciparum* patient treated with dihydroartemisinin-piperaquine. *Malar J.* 2014;13:96. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-96>
65. **Khan FY, Al-haddad D.** An imported case of *P. falciparum* malaria presenting as black water fever with acute renal failure. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:378-80. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2009.11.002>
66. **Sowunmi A.** Renal function in acute falciparum malaria. *Arch Dis Child.* 1996;74:293-8.
67. **Weber MW, Zimmermann U, Van Hensbroek MB, Frenkel J, Palmer A, Ehrich JH, et al.** Renal involvement in Gambian children with cerebral or mild malaria. *Trop Med Int Heal.* 1999;4:390-4. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00409.x>
68. **Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK.** Current concepts in proteinuria. *Clin Chem.* 1989;35:755-65.
69. **Ehrich JH, Horstmann RD.** Origin of proteinuria in human malaria. *Trop Med Parasitol.* 1985;36:39-42.
70. **Rafieian-Kopaei M, Nasri H, Alizadeh F, Baradaran A.** Immunoglobulin A nephropathy and malaria falciparum infection; a rare association. *Iran J Publ Heal.* 2013;42:529-33.
71. **Sitprijia V.** Nephropathy in falciparum malaria. *Kidney Int.* 1988;34:867-77. <https://doi.org/10.1038/ki.1988.262>
72. **Mehta RL, Chertow GM.** Acute renal failure definitions and classification: Time for change?. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2178-87. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000079042.13465.1A>
73. **Baum N, Dichoso CC, Carlton E.** Blood urea nitrogen and serum creatinine physiology and interpretations. *Urology.* 1975;40:583-8. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(75\)90105-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(75)90105-3)
74. **Hanson J, Lee SJ, Hossain MA, Anstey NM, Charunwatthana P, Maude RJ, et al.** Microvascular obstruction and endothelial activation are independently associated with the clinical manifestations of severe falciparum malaria in adults: An observational study. *BMC Med.* 2015;13:122. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0365-9>
75. **Lombardi R, Zampedri L, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M.** Prognosis of acute renal failure in children: A multivariate analysis. *Ren Fail.* 1998;20:725-32.
76. **Karnik AM, Bashir R, Khan FA, Carvounis CP.** Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome. *Ren Fail.* 1998;20:103-16.
77. **Briceño I.** Sepsis: etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. *MEDICRIT Rev Med Crítica.* 2005;2:203-13.
78. **White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM.** Malaria. *Lancet.* 2014;383:723-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)
79. **Mishra SK, Mohapatra S, Mohanty S.** Jaundice in falciparum malaria. *J Indian Acad Clin Med.* 2003;4:12-3.
80. **Llanos C, Flórez MH, Herrera MA, Herrera S.** Mecanismos de generación de anemia en malaria. *Colomb Med.* 2004;35:205-14.
81. **Ahmed AMM, Galib MB.** Intracellular cholestasis: A rare complication of malaria falciparum infection. *Arab J Gastroenterol.* 2012;13:35-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2012.02.001>
82. **Fazil A, Vernekar P V, Geriani D, Pant S, Senthilkumaran S, Anwar N, et al.** Clinical profile and complication of malaria hepatopathy. *J Infect Public Health.* 2013;6:383-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.04.003>

83. **Fulop M, Katz S, Lawrence C.** Extreme hyperbilirubinemia. *JAMA*. 1971;127:254-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.1971.00310140082010>
84. **Pati SS, Mishra SK, Mohanty S, Pattnaik JK, Das BS.** Influence of renal impairment on plasma concentrations of conjugated bilirubin in cases of *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:581-6.
85. **Ephraim R, Tashie W, Agbodzakey H, Sakyi SA, Essien-Baidoo S, Adoba P, et al.** Dipstick urinalysis findings in children with *Plasmodium falciparum* in the South Tongu District: A case-control study. *Niger Med J*. 2015;56:292-6. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.169748>
86. **Perazella MA.** The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:748-55. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342>
87. **Morenikeji OA, Eleng IE, Atanda OS, Oyeyemi OT.** Renal related disorders in concomitant *Schistosoma haematobium-Plasmodium falciparum* infection among children in a rural community of Nigeria. *J Infect Public Health*. 2015;9:136-42. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.06.013>
88. **Singh R, Kumar S, Rana SK, Thakur B, Singh SP.** A comparative study of clinical profiles of vivax and falciparum malaria in children at a tertiary care centre in Uttarakhand. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:2234-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6914.3479>
89. **Knochel, JP, Moore G.** Rhabdomyolysis in malaria. *N Engl J Med*. 1993;329:1206-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310143291618>
90. **Mishra SK, Pati SS, Mahanta KC, Mohanty S.** Rhabdomyolysis in falciparum malaria - a series of twelve cases (five children and seven adults). *Trop Doct*. 2010;40:87-8. <https://doi.org/10.1258/td.2009.090387>
91. **Miller KD, White NJ, Lott JA, Roberts JM, Greenwood BM.** Biochemical evidence of muscle injury in African children with severe malaria. *J Infect Dis*. 1989;159:139-42.
92. **Davis TM, Pongponratan E, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Helliwell T, Holloway P, et al.** Skeletal muscle involvement in falciparum malaria: Biochemical and ultrastructural study. *Clin Infect Dis*. 1999;29:831-5. <https://doi.org/10.1086/520444>
93. **Reynaud F, Mallet L, Lyon A, Rodolfo JM.** Rhabdomyolysis and acute renal failure in *Plasmodium falciparum* malaria. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:847-55. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh686>
94. **Prabhakar, Rathore SS, Choudhury TA, Kishan A, Gupta T, Prakash J.** Rhabdomyolysis Induced acute renal failure: A rare complication of falciparum malaria. *J Assoc Physicians India*. 2014;62:865-6.
95. **Bosch X, Poch E, Grau JM.** Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801327>
96. **Sinniah R, Lye W.** Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria. *Am J Nephrol*. 2000;20:339-43. <https://doi.org/10.1159/000013611>
97. **Siqueira AM, Alexandre MA, Mourao MP, Santos VS, Nagahashi-Marie SK, Alecrim MG, et al.** Severe rhabdomyolysis caused by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:271-3. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0027>.
98. **Knochel JP, Moore G.** Rhabdomyolysis in malaria. *N Engl J Med*. 1993;329:1206-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310143291618>
99. **Binder L, Smith D, Kupka T, Nelson B, Glass B, Wainscott M, et al.** Abnormalities of urine urobilinogen and urine bilirubin assays and their relation to abnormal results of serum liver function tests. *South Med J*. 1988;81:1229-32.
100. **Karoum-Osman AE, Mohammed BA.** Urine analysis in malaria in Kassala Town, Eastern Sudan. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2000;11:208-10.
101. **Lloyd CM, Wozencraft AO, Williams DG.** Cell-mediated pathology during murine malaria-associated nephritis. *Clin Exp Immunol*. 1993;94:398-402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb08208.x>
102. **Nagatake T, Broderson JR, Tegoshi T, Collins WE, Aikawa M.** Renal pathology in owl monkeys vaccinated with *Plasmodium falciparum* asexual blood-stage synthetic peptide antigens. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:614-20. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.47.614>
103. **Prakash J, Singh AK, Gujrati S, Maheshwari A.** Acute renal failure in malaria: Changing trends. *Indian J Nephrol*. 2002;12:113-7.
104. **Eiam-Ong S, Sitprija V.** Falciparum malaria and the kidney: A model of inflammation. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:361-75. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740151>
105. **González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al.** Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008;73:940-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002776>
106. **Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM.** Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:112-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs143>
107. **Longo DL, Wise GJ, Schlegel PN.** Sterile Pyuria. *N Engl J Med*. 2015;372:1048-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1410052>
108. **Tobón-Castaño A, Barrera Escobar S, Giraldo Castro C.** Urinalysis and Clinical Correlations in Patients with *P. vivax* or *P. falciparum* Malaria from Colombia. *J Trop Med*. 2017; ID: 7868535. <https://doi.org/10.1155/2017/7868535>
109. **Hanson J, Hasan MM, Royackers AA, Alam S, Charunwatthana P, Maude RJ, et al.** Laboratory prediction of the requirement for renal replacement in acute falciparum malaria. *Malar J*. 2011;10:217. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-217>
110. **World Health Organization.** Management of severe malaria. 1st ed. Geneva: WHO; 2012. p. 7-8.