

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, MEDELLÍN, COLOMBIA

Orina oscura e ictericia como signos de peligro en malaria por *Plasmodium falciparum* en Colombia

Alberto Tobón Castaño,¹ Ana del Mar Cortina,² Andrés Felipe Miranda³ y Silvia Blair Trujillo⁴

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el reconocimiento temprano de signos de peligro en el paciente con malaria permite identificar tempranamente el paciente en riesgo de hacer complicaciones clínicas, para ofrecerle un tratamiento adecuado y oportuno. La ictericia y orina oscura son signos frecuentes que pueden alertar sobre la instauración de una malaria complicada. **OBJETIVO:** estudiar en el paciente malárico la relación entre ictericia y orina oscura con disfunción hepática o renal y anemia, para establecer su utilidad como signos de peligro. **MÉTODOS:** se analizó información clínica y de laboratorio de 199 pacientes con malaria por *Plasmodium falciparum*, de un estudio de casos y controles realizado en Colombia. Se estudió la asociación entre orina oscura e ictericia con alteraciones del uroanálisis, pruebas de función hepática y renal, y hemoglobina. **RESULTADOS:** hubo asociación entre orina oscura y hemoglobinuria (OR= 236; 63-867), hematuria (OR= 3,2; 1,6-6,6), proteinuria (OR= 2,3; 1-5,3) y bilirrubinuria (OR= 2,1; 1-4,4). La ictericia estuvo presente en 31 % de pacientes con disfunción renal (OR= 2,7; 1,1-6,4) y en 22 % de pacientes con disfunción hepática (OR= 2,1; 0,9-4,5). Se encontró alta probabilidad de presentar ictericia en los pacientes con bilirrubina sérica total >25,6 µmol/L (OR= 6,1; 2,7-13,4) y nitrógeno ureico en sangre > 7,14 mmol/L (OR= 3,5; 1,4-8,5). **CONCLUSIONES:** la ictericia es un signo de peligro en el paciente malárico que se asocia con disfunción hepática y renal. La orina oscura no se asoció con disfunción renal o hepática, pero se explicó por bilirrubinuria, hematuria y proteinuria, que pueden ser indicadores tempranos de daño; debe estudiarse la orina oscura para aclarar su relación con el daño renal y hepático en malaria.

Palabras clave: malaria, *Plasmodium falciparum*, medicina clínica, signos de alarma, orina oscura, ictericia.

INTRODUCCIÓN

Los signos y síntomas presentes en el paciente con malaria aguda no complicada incluyen generalmente fiebre, escalofrío, sudoración, cefalea, dolor osteomuscular generalizado y vómito. Durante el desarrollo de la enfermedad se presentan signos clínicos que son más frecuentes en los pacientes que evolucionan a un cuadro complicado; estos son considerados como signos de peligro (SP),¹⁻³ entre los cuales se incluyen ictericia, tos, disnea, taquipnea, cianosis, vómito persistente,

hiperpirexia, signos de sangrado y alteraciones neurológicas. Sin embargo, se conoce poco sobre el valor pronóstico de los SP o su asociación con la malaria complicada, conocimiento que permitiría aplicar protocolos para su detección temprana y prevención de las complicaciones clínicas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la malaria grave es la presencia de formas asexuadas de *Plasmodium falciparum*, acompañada de hallazgos clínicos o de laboratorio que no sean explicados por otra causa,⁴ aunque cada vez son más frecuentes los informes de

¹ Médico. Máster en Ciencias en Epidemiología. Investigador Asociado. Grupo Malaria, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Colombia.

² Médico. Investigadora. Grupo Malaria, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Colombia.

³ Estudiante de Medicina. Investigador. Grupo Malaria, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Colombia.

⁴ Médico. Máster en Historia de las Ciencias. Profesora Titular. Grupo Malaria. Universidad de Antioquia, Colombia.

complicaciones en pacientes con infecciones por *Plasmodium vivax*.⁵ Estudios realizados en Colombia informan que las complicaciones más frecuentes en pacientes hospitalizados, con malaria por *P. vivax* o *P. falciparum* son compromiso hepático (12 a 33 %), compromiso renal (3 a 31 %) y anemia grave (5 a 13 %);⁶⁻⁸ se ha informado que la ictericia y orina oscura son hallazgos frecuentes en estos pacientes, los cuales pueden asociarse con estas complicaciones y, por lo tanto, considerarse como SP.^{1,9}

El cambio de color ámbar de la orina, considerado como normal, hacia un color oscuro puede deberse a:¹⁰

1. Bilirrubinuria o coluria: bilirrubina directa (BD) o conjugada en la orina, producida por aumento en la concentración plasmática de bilirrubina en pacientes con ictericia obstructiva y daño hepático.
2. Hematuria: eritrocitos intactos en orina, explicada por daño glomerular o renal.
3. Mioglobinuria: presencia de mioglobina causada por daño muscular.
4. Hemoglobinuria: hemoglobina (Hb) libre por lisis de eritrocitos.
5. Aumento de la concentración de orina por el riñón.

Otras causas posibles de orina oscura en pacientes con malaria incluyen la presencia de urobilina, porfirinas y uroporfirinas¹¹⁻¹⁴ y especialmente se ha asociado con hemoglobinuria, mioglobinuria,¹⁴ hemólisis masiva y falla renal.^{15,16} Aunque este signo es poco explorado en el paciente con malaria, estudiarlo permitiría la detección temprana de compromiso hepático o renal,¹⁷ hemólisis masiva,¹¹ rhabdomiólisis¹⁴ o desórdenes hidroelectrolíticos,^{18,19} hemoglobinuria y mioglobinuria.¹⁴

La ictericia es considerada una de las manifestaciones de gravedad clínica más comunes en malaria, cuya frecuencia varía entre 10 y 45 % en la malaria por *P. falciparum* y alcanza 9 % en *P. vivax*.²⁰ Este signo, explicado por el aumento de la bilirrubina sérica, tiene un origen multifactorial en el paciente con malaria, que puede explicarse por disfunción hepática y por mecanismos hemolíticos, como la ruptura de eritrocitos parasitados durante

la esquizogonia, destrucción inmunológica de eritrocitos no parasitados, hemólisis microangiopática por causa de fragilidad de la membrana eritrocitaria y la inducida por medicamentos como la primaquina en casos de deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.^{21,22} La ictericia secundaria a hepatopatía malárica afecta entre 5 y 20 % de los pacientes con malaria complicada por *P. falciparum*.²³

La toxicidad de la bilirrubina para las células tubulares renales explica el mayor riesgo de necrosis tubular en el paciente con hiperbilirrubinemia; riesgo que aumenta en el paciente con malaria por la hipovolemia causada por deshidratación y la hipoxia por la obstrucción vascular explicada por la citoadherencia de los glóbulos rojos parasitados en los capilares; fenómenos que llevan al paciente a una insuficiencia renal aguda.¹⁶ De ahí que en todo paciente malárico con ictericia debe descartarse disfunción renal, además de la disfunción hepática.

Los criterios propuestos por la OMS para diagnosticar las complicaciones maláricas emplean puntos de corte superiores a los que son usados como estándar en la práctica clínica y por ello permiten identificar pacientes con lesión muy avanzada y alto riesgo de muerte. El propósito fue identificar signos clínicos que se asocien con malaria complicada y con algunas alteraciones maláricas en sus estadios iniciales, los cuales serán útiles para orientar de manera oportuna el diagnóstico de las complicaciones y ofrecer una terapia apropiada a los pacientes. Para establecer la utilidad clínica de los signos ictericia y orina oscura, en el reconocimiento de daño, en este trabajo se analizó su presencia en pacientes con malaria complicada y no complicada por *P. falciparum*, y su asociación con anemia, alteración hepática y renal. Se realizó un doble análisis, uno clasificando las complicaciones según criterios de la OMS y otro valorando el compromiso según criterios usados comúnmente en la práctica clínica.

MÉTODOS

Se analizó información clínica y de laboratorio de un estudio prospectivo de casos y controles

sobre malaria complicada, realizado en Colombia entre 2002 y 2003.²⁴ La población la conformaron los residentes en los municipios de Tumaco (costa Pacífica) y Turbo (costa Atlántica) que consultaron a los hospitales locales durante el estudio; los criterios de inclusión consistieron en la presencia de signos y síntomas clínicos con parasitemia por *P. falciparum*, sin otra causa aparente del cuadro clínico.

Se definió como caso el paciente con alguna de estas complicaciones sobre la base de los criterios de la OMS,⁴ excepto la hiperparasitemia, definida según el criterio establecido en Colombia:²⁵ falla hepática (bilirrubina total BT > 51,3 $\mu\text{mol/L}$ [3,0 mg/dL]; o aspartato-aminotransferasa AST > 140 UI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (diagnóstico clínico o radiológico), falla renal (creatinina > 265 $\mu\text{mol/L}$ [3,0 mg/dL], o nitrógeno ureico en sangre BUN > 14,3 mmol/L [40 mg/dL]), trombocitopenia grave (plaquetas < 20 000/ μL), anemia grave (Hb < 5,0 g/dL), malaria cerebral (Glasgow < 9), hipoglicemia grave (glicemia < 2,2 mmol/L [40 mg/dL]), hiperparasitemia (> 50 000 parásitos asexuales/ μL). Como control se definió el paciente con malaria que no presentó ninguna de las complicaciones definidas para los casos.

Se calculó una muestra mínima de 62 casos y 124 controles con estos criterios: nivel de confianza de 95 %, potencia de la prueba de 80 %, valor mínimo de *odd ratio* (OR) de 3,0 y relación casos:controles 1:2.

El día de ingreso al estudio y durante 3 controles se realizó examen médico a todos los pacientes y un profesional en laboratorio clínico les realizó examen de gota gruesa según el protocolo de la OMS²⁶ y exámenes de laboratorio para determinar las concentraciones séricas de Hb, bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), nitrógeno ureico (BUN), creatinina y aspartato-amino-transferasa (AST) (anализador hematológico MEK-8918 y espectrofotómetro RA-50) y se realizó uroanálisis de una muestra de orina ocasional mediante tirillas reactivas (Bayer multistix urine dipstick® 10 SG 2300) y análisis microscópico del sedimento urinario. Se consideró como orina oscura la orina de color diferente a amarillo claro o ámbar (amarillo fuerte a naranja, rojo o castaño) y como ictericia la coloración amarilla en piel, escleras, mucosas o conjuntivas.

Se consideraron hallazgos de alteración urinaria según la tira reactiva:¹⁰

1. Hematuria: cualquier valor de eritrocitos no hemolizados o tres glóbulos rojos o más en el sedimento de orina.
2. Hemoglobinuria: > 10 eritrocitos hemolizados.
3. Bilirrubinuria: cualquier cantidad de bilirrubina.
4. Proteinuria: proteínas \geq 30 mg/dL.
5. Densidad urinaria alta: densidad > 1,022.
6. Urobilinógeno > 1,7 $\mu\text{mol/L}$ (> 1 mg/dL).

Se aplicaron además estas definiciones: disfunción renal, creatinina sérica > 133 $\mu\text{mol/L}$ (> 1,5 mg/dL), BUN > 7,3 mmol/L (> 20 mg/dL) o ambos; disfunción hepática BT > 25,7 $\mu\text{mol/L}$ (> 1,5 mg/dL), AST > 40 UI; hiperbilirrubinemia directa BT > 25,7 $\mu\text{mol/L}$ con BD > 30 %; hiperbilirrubinemia indirecta BT > 25,7 $\mu\text{mol/L}$ con BI > 70 %; y anemia moderada como hemoglobina < 10 g/dL.²⁷

Los datos obtenidos se analizaron con el programa SPSS 12.0. Los análisis incluyeron pruebas de Kolomogorov-Smirnov para normalidad de variables, pruebas de chi cuadrado según *Mantel-Haenszel* con cálculo de OR e intervalos de confianza de 95 % y prueba T para diferencia de medias; en todos los análisis se consideró significativa una probabilidad < 0,05.

El estudio contó con aval del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia; se obtuvo consentimiento informado y firmado de cada paciente, con respeto de las normas éticas internacionales para la investigación biomédica con humanos establecidas por la Organización Mundial de la Salud, la declaración de Helsinki y las normas del Ministerio de Protección Social de Colombia (Resolución 8430 de 1993).

RESULTADOS

En total se estudiaron 199 pacientes, 64 casos (malaria complicada) y 135 controles; la edad varió entre 1 y 82 años (promedio 26) y 53 % fueron hombres. El tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 5,6 d; Previamente se publicó la caracterización sociodemográfica de estos pacientes.²⁴ Las complicaciones diagnos-

ticadas fueron hiperparasitemia 48 %, falla hepática 44 %, SDRA 9 %, falla renal 6 %, trombocitopenia grave 5 %, anemia grave 3 %, malaria cerebral 3 % e hipoglicemia grave 2 %. Del total de pacientes, se clasificaron con disfunción hepática 105 (53 %), disfunción renal 32 (16 %) y anemia moderada 14 (7 %). Presentaron ictericia 34 pacientes (17 %), 21 casos y 13 controles (OR: 4,6, 2,1-9,9) y orina oscura 44 (22 %), 9 casos y 35 controles ($p < 0,05$); el análisis de ambos signos con cada complicación solo mostró asociación entre ictericia y falla hepática (OR= 7,6; 3,2-18,1).

Las alteraciones encontradas en el uroanálisis fueron proteinuria (54 %), densidad urinaria alta (47 %), urobilinógeno (41 %), bilirrubinuria (28 %), hematuria (25 %) y hemoglobinuria (22 %); su relación con ictericia y orina oscura aparece en la tabla 1. No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de estas alteraciones entre casos y controles ($p > 0,05$).

Orina oscura

En los pacientes con orina oscura las alteraciones más frecuentes fueron hemoglobinuria (86 %), urobilinuria (60 %), proteinuria (54 %), hematuria (43 %) y bilirrubinuria (39 %), todas asociadas estadísticamente con orina oscura

(tabla 1). Se presentó simultáneamente bilirrubinuria con hemoglobinuria en 16 pacientes (OR= 2,1; 1-4,3; $p = 0,05$) y con urobilinuria en 21 (OR= 3,8; 1,9-7,9, $p = 0,000$) y se encontró asociación entre disfunción renal y proteinuria (18 pacientes, OR= 2,5; 1,0-6,5; $p = 0,05$) y con densidad urinaria alta (17 pacientes, OR= 3,9; 1,4-10,5; $p = 0,008$). De los 44 pacientes con orina oscura 3 (7 %) fueron casos, todos con criterio falla hepática y ninguno con falla renal, mientras que 23 (52 %) se clasificaron con disfunción hepática y 7 (16 %) con disfunción renal; no se encontró asociación entre orina oscura y estas clasificaciones clínicas (tablas 2 y 3) ni con anemia grave o moderada.

La hemoglobinuria, hematuria y bilirrubinuria no se asociaron con disfunción o falla renal, disfunción o falla hepática, ni con anemia grave o moderada ($p > 0,05$); la bilirrubinuria se asoció con hiperbilirrubinemia a expensas de la BI (OR= 3,3; 1,14-9,7; $p = 0,028$).

Ictericia

Los pacientes ictericos presentaron hallazgos en el uroanálisis similares a los no ictericos (tabla 1). De los 34 pacientes ictericos presentaron falla hepática 14 (41 %) y falla renal 2 (6 %), mientras

TABLA 1. Frecuencia de orina oscura e ictericia y hallazgos en el uroanálisis de 198¹ pacientes con malaria por *P. falciparum*

		Orina oscura		OR (IC) ²	p	Ictericia		OR (IC) ²	p
		Sí	No			Sí	No		
Hematuria	Sí	19	29	3,2 (1,6-6,6)	0,002	5	43	0,5 (0,2-1,3)	0,15
	No	25	122			29	118		
Hemoglobinuria	Sí	38	6	236 (62,5-867)	0,000	9	33	1,4 (0,6-3,3)	0,44
	No	6	147			25	128		
Bilirrubinuria	Sí	17	36	2,1 (1,0-4,4)	0,04	9	44	0,9 (0,4-2,2)	0,85
	No	25	113			25	113		
Proteinuria	Sí	23	62	2,3 (1,0-5,3)	0,04	15	70	1,7 (0,7-4,4)	0,24
	No	10	63			8	65		
Urobilinógeno	Sí	26	53	2,7 (1,4-5,5)	0,005	14	65	1,0 (0,5-2,1)	0,98
	No	17	95			20	92		
Densidad alta	Sí	15	54	1,7 (0,7-3,9)	0,24	9	60	0,9 (0,4-2,3)	0,82
	No	11	66			11	66		

¹ De 199 pacientes, 198 con exámenes hepáticos y renales; las variables del uroanálisis se informaron completas en 146 pacientes.

² OR: (IC): *odd ratio* (intervalo de confianza 95 %).

que 23 (68 %) fueron clasificados con disfunción hepática y 10 (29 %) con disfunción renal. En los pacientes con ictericia se encontró mayor probabilidad de presentar falla hepática y disfunción renal ($p < 0,05$) (tablas 2 y 3), mientras que no se encontró mayor probabilidad de presentar anemia moderada (OR= 3,9; 0,9-9,6; $p = 0,065$) o anemia grave (OR= 0,0; 0,0-20,3; $p = 0,68$). En los pacientes con ictericia se en-

contraron valores elevados de BT en 61 % ($> 1,5$ mg/dL), BD en 67 % (OR= 4,5; 2,0-10,0; $p = 0,000$), BI en 42 % (OR= 5,6; 2,4-12,9; $p = 0,00$) y AST en 57 % (OR= 2,2; 1,0-4,6; $p = 0,04$); la hiperbilirrubinemia directa se asoció con ictericia (OR= 7,2; 3,2-16,4, $p = 0,00$). Se encontró aumento del BUN en 30 % de los pacientes ictericos (OR= 3,5; 1,5-8,5; $p = 0,01$) y de la creatinina en 6 %.

TABLA 2. Frecuencia de orina oscura e ictericia y alteraciones en la función renal en 199 pacientes con malaria por *P. falciparum*¹

		Orina oscura		OR (IC) ²	p	Ictericia		OR (IC) ²	p
		Sí	No			Sí	No		
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) > 7,3 mmol/L	Sí	6	22	1,0	0,98	10	18	3,5	0,006
	No	36	131	(0,4-2,6)		23	145	(1,4-8,5)	
Creatinina > 133 μ mol/L	Sí	2	8	0,9	0,86	2	8	1,23	0,80
	No	42	146	(0,2-4,3)		32	157	(0,3-6,1)	
Disfunción renal	Sí	7	25	1,0	0,96	10	22	2,7	0,02
	No	37	129	(0,4-2,4)		24	143	(1,1-6,4)	
Falla renal ³	Sí	0	4	0,0	0,36	2	2	5,1	0,11
	No	44	150	(0,0-5,5)		32	163	(0,7-37)	

¹ De 199 pacientes, 198 con exámenes hepáticos y renales; ² OR (IC): *odd ratio* (intervalo de confianza 95 %); ³ Prueba exacta de Fisher.

TABLA 3. Frecuencia de orina oscura e ictericia y alteraciones en la función hepática en 199¹ pacientes con malaria por *P. falciparum*

		Orina oscura		OR (IC) ²	p	Ictericia		OR (IC) ²	p
		Sí	No			Sí	No		
Bilirrubina total alta (> 25,7 μ mol/L)	Sí	10	42	0,83	0,64	20	33	6,1	0,000
	No	32	111	(0,4-1,8)		13	130	(2,7-13,4)	
Bilirrubina directa alta (> 7,7 μ mol/L)	Sí	25	79	1,38	0,37	22	50	4,5	0,000
	No	17	74	(0,7-2,8)		11	113	(2,0-10,0)	
Bilirrubina indirecta alta (> 25,7 μ mol/L)	Sí	17	57	1,15	0,70	14	19	5,6	0,000
	No	25	96	(0,6-2,3)		19	144	(2,4-12,9)	
Aspartato-aminotransferasa (AST) alta (> 40 UI)	Sí	17	62	0,97	0,93	19	60	2,2	0,04
	No	26	92	(0,5-1,9)		15	104	(1,0-4,6)	
Disfunción hepática	Sí	23	82	0,96	0,90	23	83	2,1	0,07
	No	21	72	(0,5-1,8)		11	82	(0,9-4,5)	
Falla hepática	Sí	3	25	0,38	0,13	14	14	7,6	0,000
	No	41	129	(0,1-1,3)		20	151	(3,2-18,1)	

¹ De 199 pacientes, 198 con exámenes hepáticos y renales; ² OR (IC): *Odds ratio* (intervalo de confianza).

DISCUSIÓN

Con mucha frecuencia se hace mención de los signos de peligro pero no se conoce de manera clara su significado en el paciente con malaria.

La orina oscura en el paciente malárico se ha explicado en casos de hemoglobinuria por hemólisis secundaria a la administración de primaquina en personas deficientes de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, situación que favorece la presentación de anemia aguda y falla renal (síndrome llamado fiebre de las aguas negras).¹⁵ Otras explicaciones incluyen la mioglobinuria,¹⁴ bilirrubinuria directa,²⁸ hematuria microscópica^{13,29} y orina concentrada por causa de la fiebre y deshidratación.²⁸ La importancia de diferenciar entre sus causas se debe a que cada una de ellas orienta el diagnóstico de situaciones específicas. En nuestros pacientes la mayor asociación con orina oscura la presentó la hemoglobinuria; pero esta no se asoció con anemia grave o falla renal, lo que sugiere una hemólisis moderada. La coluria se produce por el aumento de BD causada por hepatitis o colestasis, alteraciones descritas en la hepatopatía malárica pero también en la falla renal por causa de la acción tóxica de la bilirrubina sobre el epitelio renal.²⁸ En el presente estudio se encontró asociación entre orina oscura y coluria, pero esta no presentó relación con daño renal o hepático; se sabe que la bilirrubina aparece en orina antes que otros signos de disfunción hepática, como la ictericia, sean aparentes¹⁰ y por tanto la coluria podría ser la primera manifestación de daño hepático leve. La asociación que se encontró de coluria con hiperbilirrubinemia indirecta podría explicarse por la hemólisis que puede llevar a un aumento de la conjugación hepática de la BI circulante; aunque la bilirrubinuria no se asoció con anemia, lo que sería indicador de hemólisis importante, sí se relacionó con hemoglobinuria y urobilinuria que indican hemólisis, posiblemente de baja magnitud.

La hematuria se ha informado en casos de malaria con glomerulonefritis y hasta en 43 % de pacientes con falla renal asociada a malaria;^{13,30} en los pacientes del presente trabajo la hematuria no se presentó con falla renal pero sí con disfunción renal (17 %), diferencia que puede deberse a los pocos pacientes con diagnóstico de falla renal (n= 4). La proteinuria se asoció positivamente

con disfunción renal, lo que concuerda datos de uroanálisis realizados a pacientes con falla renal aguda por malaria, donde la proteinuria es un hallazgo frecuente;²⁹⁻³¹ la presentación simultánea de proteinuria y hematuria sugiere un mecanismo fisiopatológico similar al de glomerulonefritis como responsable.¹⁷ Lo anterior indica que la proteinuria es señal de compromiso renal en malaria. La relación entre mioglobinuria por causa de rhabdomiólisis y falla renal no fue analizada por las limitaciones de la prueba de orina para diferenciar entre hemoglobina y mioglobina; así, algunos pacientes clasificados con hemoglobinuria podrían corresponder a pacientes con mioglobinuria.

En el paciente con malaria la ictericia es un signo asociado frecuentemente con gravedad, que se expresa por alteraciones en las pruebas renales y hepáticas; las hepáticas resultan las más frecuentes y las que muestran mayor alteración.¹⁷ En este estudio se encontró ictericia en 50 % de pacientes con falla hepática, con mayor probabilidad de estar icterico con BT > 3 mg/dL; la frecuencia de ictericia en los pacientes con disfunción hepática fue menor (22 %), lo que no permite establecer asociación entre ambas, quizás porque esta clasificación incluye pacientes con bilirrubina entre 1,5 y 3,0 mg/dL, y la ictericia es menos frecuente con nivel de bilirrubina < 3 mg/dL. Ambos tipos de bilirrubina se encontraron elevadas en pacientes ictericos pero con más frecuencia la bilirrubina directa, lo que puede explicarse más por daño tisular hepático que por hemólisis.²¹ Distintos mecanismos fisiopatológicos como microoclusión del sistema venoso portal por glóbulos rojos parasitados, endotoxemia por causa de infección sistémica, colestasis intrahepática^{21,22} por bloqueo reticuloendotelial y disfunción microvellosa hepática, pueden explicar la alteración de la bilirrubina directa y AST encontradas en estos pacientes. En resumen, ante la presencia de ictericia el riesgo de padecer falla hepática es muy elevado pero no se encontró una mayor probabilidad de disfunción hepática, lo cual indica poca capacidad de este signo para reconocer tempranamente el daño hepático.

La frecuencia de ictericia en los pacientes con falla renal (50 %) fue la misma que en los pacientes con falla hepática, sin embargo, no se estableció una relación significativa entre ictericia y falla renal, quizás por la baja frecuencia de esta com-

plicación (n= 4). Al contrario, sí se halló una frecuencia mayor de aumento del BUN en los pacientes ictericos y una mayor probabilidad de presentar disfunción renal. Por lo tanto, en el paciente con malaria que está icterico, se recomienda complementar el estudio de la función renal con pruebas como el uroanálisis en orina recolectada en 24 h, la tasa de depuración de creatinina y los exámenes de control para valorar el efecto de la hidratación sobre la función renal, porque la deshidratación puede ser un factor de confusión para estudiar el compromiso renal.

Es importante destacar que los criterios de la OMS para diagnosticar falla hepática o renal son muy sensibles para daño extremo, a diferencia de los propuestos en la práctica clínica que reconocen un daño intermedio e identifican temprano los pacientes con deterioro renal o hepático. Aunque con los criterios de disfunción renal o hepática podrían presentarse más falsos positivos de compromiso de órgano, se tiene la posibilidad de reconocer la complicación tempranamente o de vigilar estos pacientes de manera estricta antes de que se compliquen.

Se concluye que en el paciente con malaria la ictericia se asocia con lesión hepática grave y con compromiso renal moderado; puede haber lesión hepática moderada sin ictericia. La asociación de la proteinuria con disfunción renal, sugiere que aquella puede emplearse como indicador temprano de laboratorio de compromiso renal. La orina oscura se explicó por presencia de hemáties, hemoglobina, bilirrubina y urobilina, causas que pueden asociarse con diferentes procesos patológicos que se sugieren en este análisis, pero debe profundizarse el estudio de este signo para aclarar su utilidad clínica. Este trabajo es una primera aproximación sobre el estudio de los signos de peligro en el paciente con malaria en Colombia, con la finalidad de contribuir al conocimiento clínico del paciente en riesgo de complicación o muerte, que sus autores esperan permitirá diseñar estudios para reconocer la utilidad pronóstica de los signos de peligro.

AGRADECIMIENTOS

Este documento es producto de un proyecto realizado con recursos de Colciencias (código

1115-34319157) y la Universidad de Antioquia, en el cual participa Alberto Tobón C. como estudiante de doctorado en salud pública y metodología de la investigación biomédica en la Universidad Autónoma de Barcelona, cofinanciado por el programa ALBAN.

Dark urine and jaundice as warning signs in *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia

ABSTRACT

INTRODUCTION: early recognition of warning signs in malarial patients allows timely identification of the patient at risk of severe malaria and provides opportune treatment. Jaundice and dark urine are frequent signs that can alert to the occurrence of severe malaria. **OBJECTIVE:** to study the relationship between jaundice and dark urine with impaired liver and/or kidney function and anemia in malarial patients, and explore their role as warning signs. **METHOD:** clinical and laboratory data from 199 patients with *Plasmodium falciparum* malaria, belonging to a case control study conducted in Colombia, were analyzed. the association between dark urine and jaundice with impairment in the urine analysis, the hepatic and renal function test, and hemoglobin were studied. **RESULTS:** there was association between dark urine and hemoglobinuria (OR= 236, 63-867), hematuria (OR= 3.2, 1.6-6.6), proteinuria (OR= 2.3, 1-5.3) and bilirubinuria (OR= 2.1, 1-4.4). Jaundice was present in 31 % of patients who had renal dysfunction (OR= 2.7, 1.1-6.4) and in 22 % of those with liver dysfunction (OR= 2.1, 0.9-4.5). Jaundice was more likely in patients with total bilirubin > 25.6 µmol/L (OR= 6.1, 2.7-13.4) and blood ureic nitrogen > 7.14 mmol/L (OR= 3.5, 1.4-8.5). **CONCLUSIONS:** jaundice in patients with malaria may be considered as a warning sign associated with liver and kidney dysfunction. Dark urine was not associated with kidney or liver dysfunction, but was related to bilirubinuria, hematuria and proteinuria, which can be early indicators of failure; dark urine must be studied to clarify its relationship with liver and kidney failure in malaria.

Key words: malaria, *Plasmodium falciparum*, clinical medicine, warning signs, jaundice, dark urine.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tobón CA, Piñeros JG, Blair TS, Carmona FJ. Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum*. Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). *Iatreia*. 2006;19(4):339-55.
2. Idro R, Bitarakwate E, Tumwesigire S, John C. Clinical manifestations of severe malaria in the highlands of southwestern Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(5):561-7.
3. World Health Organization. A manual for community health workers. Geneva: WHO; 1996.
4. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2006.
5. Baird JK. Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. *Trends Parasitol*. 2007;23(11):533-9.
6. González L, Guzmán M, Carmona J, Lopera T, Blair S. Características clinico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín (Colombia). *Act Med Colomb*. 2000;25:163-7.

7. Padilla JC, Piñeros JG. Situación de la malaria en el Pacífico nariñense durante el año 2001. Informe epidemiológico nacional quincenal, Instituto Nacional de Salud Colombia. 2001;6(18):269-73.
8. López Y, Bernal O, Quirós O. Malaria complicada en casos hospitalizados en los hospitales, empresas sociales del estado de las regiones endémicas del departamento de Antioquia. Rev Epidemiol Antioquia. 2002;27(1):41-52.
9. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* sin complicaciones en las Américas. Geneva: WHO; 1998.
10. Campuzano G, Arbeláez M. Uroanálisis: más que un examen de rutina. Medicina & Laboratorio. 2006;12(11-12):511-53.
11. Karoum Ael G, Mohammed BA. Urine analysis in malaria in kassala town, eastern Sudan. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2000;11(2):208-9.
12. Nacher M, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Silachamroon U, Vannaphan S, Gay F, et al. Association of hepatomegaly and jaundice with acute renal failure but not with cerebral malaria in severe falciparum malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2001;65(6):828-33.
13. Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(9):1820-3.
14. 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(9):817-25.
15. Rogier C, Imbert P, Tall A, Sokhna C, Spiegel A, Trape JF. Epidemiological and clinical aspects of blackwater fever among African children suffering frequent malaria attacks. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003;97(2):193-7.
16. World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94(Suppl 1):S1-90.
17. Blair S, Giraldo C. Complicaciones renales en malaria. Act Med Colomb. 2004;29(4):328-36.
18. Sasi P, English M, Berkley J, Lowe B, Shebe M, Mwakesi R, et al. Characterisation of metabolic acidosis in Kenyan children admitted to hospital for acute non-surgical conditions. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100(5):401-9.
19. Ustianowski A, Schwab U, Pasvol G. Case report: severe acute symptomatic hyponatraemia in falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96(6):647-8.
20. Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. CMAJ. 2004;170(11):1693-702.
21. Bhalla A, Suri V, Singh V. Malarial hepatopathy. J Postgrad Med. 2006;52(4):315-20.
22. Mishra S, Mohapatra S, Mohanty S. Jaundice in Falciparum Malaria. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. 2003;4(1):12-3.
23. Devarbhavi H, Alvares JF, Kumar KS. Severe falciparum malaria simulating fulminant hepatic failure. Mayo Clin Proc. 2005;80(3):355-8.
24. Tobón CA, Giraldo SC, Piñeros JJ, Arboleda NM, Blair TS, Carmona FJ. Epidemiología de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. Rev Bras Epidemiol. 2006;9(3):283-96.
25. Colombia. Guía de atención de la malaria. ed. Norma Técnica 31/03/2000, Diario Oficial 43.956 ed. Ministerio de Salud, Colombia. 2000.
26. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico de Malaria. Washington: OPS; 1988.
27. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17ed. New York: Mac Graw-Hill; 2008.
28. 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* malaria. Ann Trop Med Parasitol. 2003;97(6):581-6.
29. Abdul Manan J, Ali H, Lal M. Acute renal failure associated with malaria. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2006;18(4):47-52.
30. Barsoum R. Malarial nephropaties. Nephrol Dialysis Transplant. 1998;13:1588-97.
31. Panda S, Das M, Meher L, Rathod P. Risk factor for acute renal failure in severe falciparum malaria. Indian J Nephrol. 2003;13(2):55-8.

Recibido: 13 de abril de 2009. Aprobado: 3 de agosto de 2009.
 Dr. *Alberto Tobón Castaño*. Grupo Malaria, Sede Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Cl. 62 No. 52-59 Lab 610, Teléf. 574-2196487. Correo electrónico: malaria@quimbaya.udea.edu.co; albertobon@guajiros.udea.edu.co