

Complicaciones renales en la malaria

Renal complications in malaria patients

CAROLINA GIRALDO, SILVIA BLAIR • MEDELLÍN

Resumen

La malaria continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, debido a su alta incidencia y al gran número de muertes que causa, como consecuencia de complicaciones, tales como encefalopatías, hepatopatías, anemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y nefropatías (1).

La falla renal aguda (FRA) ocurre como una complicación de la malaria producida tanto por *P. falciparum* como por *P. vivax*, con una prevalencia que varía entre menos de 1% hasta 60% en infecciones graves, y una mortalidad que puede ascender a 45% (2,3).

La presente revisión pretende exponer la complejidad de la nefropatía malarica, la epidemiología, la fisiopatología, los elementos diagnósticos y las particularidades de su tratamiento, con el objetivo de entender la magnitud del problema y poder abordarlo de una manera más racional. (**Acta Med Colomb 2004; 29: 328-336**)

Palabras clave: malaria, Plasmodium, falla renal aguda, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis.

Abstract

Malaria continues to be one of the greatest public health problems of the world, due to its high incidence and the amount of deaths that it causes, as a consequence of complications such encephalopathies, hepatopathies, anemia, acute respiratory syndrome and nephropaties (1).

Acute renal failure occurs as complication of malaria produced by *Plasmodium falciparum* as well as by *P. vivax*, with a prevalence that varies between less than 1% up to 60% in severe infections, and a mortality rate that can go up to 45%. (2,3).

The aim of this review is to present the complexity of malaric nephropathy, its epidemiology, physiopathology and the diagnostic elements as well as the peculiarities of the treatment, to understand the severity of the problem and to approach it in a more rational way. (**Acta Med Colomb 2004; 29: 328-336**)

Key words. Malaria, Plasmodium, acute renal failure, acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis, glomerulonephritis.

Definición

Desde finales del siglo XIX se sospechaba la asociación entre paludismo y nefropatía. En 1898, Thayer observó la presencia de proteinuria en más de la mitad de 340 pacientes afectados por malaria y 25% de ellos presentaban anomalías en el sedimento urinario. En 1930, Gigliogli fue el primero en postular una relación de causa efecto entre la infección por *P. malarie* y el síndrome nefrótico (4).

Actualmente se sabe que la infección por *Plasmodium* puede producir manifestaciones renales y extrarrenales que no son causadas por el parásito en sí mismo, sino que resultan de la interacción de componentes mecánicos, inmunológicos y hemodinámicos (5), los cuales se manifiestan clínicamente por desórdenes hidroelectrolíticos y falla renal aguda (FRA), cuyas bases fisiopatológicas son la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial aguda y la glomerulonefritis (2, 5).

Carolina Giraldo Sierra: estudiante de medicina y joven investigadora, Grupo Malaria Universidad de Antioquia; Dra. Silvia Blair Trujillo: jefe e investigadora del Grupo Malaria, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Grupo Malaria-Universidad de Antioquia. Calle 62 No. 52-59 Edificio Sede de Investigación Universitaria SIU, Torre 1, Lab 610-611, Medellín. Tel 5 76 69 02/04.

e-mail: malaria@quimbaya.udea.edu.co
sblair@carios.udea.edu.co
carolinagiraldos@hotmail.com

Recibido: 09/06/04. Aceptado: 15/09/04

La insuficiencia o falla renal aguda se define como un síndrome caracterizado por la disminución rápida del filtrado glomerular (horas o días), la retención de productos de desecho nitrogenados y la alteración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido base (6). Como manifestaciones clínicas se describen: oliguria o anuria, hipertensión, edema facial o de miembros inferiores, alteraciones de conciencia, entre otros; los hallazgos paraclínicos incluyen: creatinina sérica >3 mg/dl (265 mmol/L), eliminación urinaria <400 ml/día y nitrógeno ureico en sangre >40 mg%(1).

En malaria, la FRA es causada principalmente por la necrosis tubular aguda (7), esta última como consecuencia del efecto deletéreo del *Plasmodium* sobre el endotelio capilar renal, el cual causa un incremento en la permeabilidad vascular con deterioro en la microcirculación, hemólisis intravascular y una reacción inmunológica contra el parásito que produce las lesiones glomerulares (8).

Epidemiología

La FRA se ha descrito en 25-30% de los pacientes que residen en áreas no endémicas y que viajan a zonas endémicas y por tanto no son inmunes; en contraste, la FRA varía de 1% a 5% en pacientes nativos de zonas endémicas (9, 10).

Las complicaciones renales se han descrito tanto en población adulta como infantil. Sowunmi en 1996 (11) informó en 18 de 40 pacientes (45%) cuya edad oscilaba entre 0.5 y 18 años, una disminución en la depuración de creatinina y en la tasa de filtración glomerular, durante un episodio de malaria aguda. Banzal y cols en 1999 (12) describieron una serie de pacientes con complicaciones maláricas, con una edad que oscila entre 8 meses y 90 años, con un 70.2% menores de 30 años, en los que la FRA se presentó en un 6.1% (15 pacientes, de un total de 246), observándose una frecuencia de presentación similar a los datos descritos y una prevalencia mayor en los adultos jóvenes, sin preferencia por sexo, lo que concuerda con Prakash y cols 2002 (2) quienes observan una edad media de 36.7 años en los pacientes con FRA y malaria.

Con respecto a la especie, el *P. falciparum* es la especie asociada a las complicaciones renales en la mayoría de los casos y el *P. vivax* es incriminado ocasionalmente (10). Un estudio realizado en India por Rajapurkar MM en 1992 (7), demostró que de 730 pacientes con diagnóstico de malaria por *P. vivax*, 12 (1.6%) tuvieron función renal anormal y que de 67 pacientes con diagnóstico de malaria por *P. falciparum*, 11 (16.4%) tuvieron FRA. Prakash y cols 2002 (2) describen un alarmante incremento de la prevalencia de FRA por malaria de 6.7% en 1995 a 27% en 1999 y adicionalmente una asociación de FRA con malaria por *P. falciparum* y *P. vivax* en 80.9% y 11.7% de los casos respectivamente, lo que concuerda con lo reportado por Amad y col en 1989 (13), donde el *P. falciparum* es responsable de 66% y el *P. vivax* de 30% de los casos de FRA por malaria en niños.

Se ha informado a la FRA en malaria como causa importante de mortalidad, que incluso puede ascender al 45% de los pacientes que padecen esta complicación (3), pero es importante aclarar que dicha mortalidad está asociada con la presentación concomitante de otras manifestaciones de malaria severa.

Prakash y cols 2002 en India (2) describieron en 94 pacientes FRA por malaria, otras complicaciones asociadas como: malaria cerebral 54 (57.4%), hemólisis intravascular 37 (39.3%), hipotensión 30 (32%) y coagulación intravascular diseminada (CID) 7 (7.44%). Adicionalmente la mortalidad en su estudio fue de 20%.

Banzal y cols en 1999 (12) presentan en su estudio una mortalidad de 3% (siete de 246 pacientes), de los cuales tres presentaban FRA, asociada a malaria cerebral, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), hipoglicemia y shock.

En concordancia con lo anterior, Nicholas y cols en 1997 (14) muestran que la FRA por malaria está asociada con un incremento en la mortalidad (29%) comparada con la malaria que se presenta sin FRA (9.2%).

Factores de riesgo para el desarrollo de falla renal aguda en malaria

Del conocimiento de los factores relacionados con el desarrollo de las complicaciones renales, depende su detección y tratamiento precoz. Los siguientes son factores asociados a FRA en malaria:

- Deshidratación e hipovolemia, producto de la fiebre, la sudoración profusa, la ausencia de una adecuada ingesta, vómito y diarrea. Dichos factores junto con la hipotensión, contribuyen a hipoperfusión renal y por consiguiente a FRA prerrenal (2,3,10,15).
- Incremento en la viscosidad sanguínea, debido a la deshidratación y a la hiperparasitemia, que llevan igualmente a hipoperfusión renal (2,3,10,15).
- La hemólisis intravascular y la obstrucción de los túbulos renales por los productos de la hemólisis, es otra causa importante de disfunción renal (2,3,10,15).
- Secuestro de glóbulos rojos parasitados en la microvasculatura renal, lo que contribuye al deterioro en la función de este órgano (2,3,10,15).
- Sepsis y coagulación intravascular diseminada (CID): producen liberación de mediadores químicos, los cuales generan un efecto vasoconstrictor, un incremento en la liberación de catecolaminas y un incremento en la permeabilidad vascular, lo cual potencia la lesión renal isquémica (2,3,10,15).
- La ictericia producida en el 75% de los casos de FRA por malaria, es típicamente bifásica, con un componente no conjugado resultante de la hemólisis excesiva y uno no conjugado por la colestasis intrahepática (2,3,10,15).

Prakash y cols en 2002 (2) describen múltiples factores asociados al desarrollo de FRA en 94 pacientes con malaria, éstos incluyen: depleción de volumen intravascular en

49 casos (51%), hemólisis intravascular en 37 (39.3%), hipotensión en 30 (32%) y CID en 7 (7.44%). Prakash y cols en 1996 (16) describieron en 24 pacientes con FRA, los probables factores relacionados: hipovolemia (n=17, 65.3%), hemólisis intravascular (n=8, 30.8%), hiperparasitemia (n=8, 30.8%), ictericia colestásica (n=6, 23%) e hipotensión (n=5, 19.2%).

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de la FRA en malaria, se resume en los cambios hemodinámicos e inmunológicos producidos por la infección aguda. Dentro de los factores implicados tenemos:

Eritrocitos parasitados

La entrada de los merozoítos de *P. falciparum* al glóbulo rojo (GR) ocurre a través de una glicoproteína ubicada en su membrana celular; dentro del GR, el parásito madura y forma unas protrusiones electrodensas o knobs en su superficie que son antígenos del parásito, lo que reduce la deformabilidad del GR y le facilita la adherencia al endotelio vascular por la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y CD36) y a otros GR parasitados o no, los cuales forman rosetas, que al acumularse en la microcirculación llevan a isquemia de órganos, entre ellos, los vasos peritubulares del riñón, que junto con la isquemia causada por el incremento de la viscosidad y la alteración en el flujo sanguíneo, causa necrosis tubular aguda (2, 5, 7, 17).

Adicionalmente, el elemento hemodinámico en la patogénesis de la malaria no está determinado solamente por la obstrucción del lumen vascular, también la activación endotelial asociada lleva a la liberación de varias citoquinas, entre ellas, tromboxano, catecolaminas y endotelina (10).

Otro factor que contribuye al daño renal en malaria por *P. falciparum* es la hemólisis, la cual puede ser causada por varios factores como son el deterioro en la deformabilidad del GR e incremento en la fragilidad mecánica, la alteración en las cargas de la superficie eritrocitaria y reacciones inmunológicas. Dichos productos de degradación pueden causar un efecto deletéreo en el riñón, que incluye vasoconstricción, toxicidad renal tubular y activación de coagulación intravascular (5, 7).

Las consecuencias metabólicas de la hipoxia tisular y el deterioro en la disponibilidad de glucosa, incrementan la producción de ácido láctico, deterioran la cascada respiratoria mitocondrial e incrementan la generación de moléculas reactivas de oxígeno; la inducción del óxido nítrico y la peroxidación anormal de lípidos son consecuencias documentadas del estrés oxidativo incrementado en la malaria *32+.

Antígenos parasitarios y activación de mononucleares

Los antígenos de *P. falciparum* activan las células mononucleares en sangre periférica, lo que inicia una cas-

cada inmunológica, que incluye: acción directa de macrófagos, activación del complemento, liberación de factores proinflamatorios y una respuesta inmune específica, tanto celular como humoral (5, 18).

La activación aguda de mononucleares en la malaria, incrementa la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y del receptor CD 14 en su superficie. Así las moléculas de glicosilfosfatidilinositol (GPI) que se unen covalentemente a la superficie de los antígenos de *Plasmodium*, inducen la producción por los macrófagos de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1), citoquinas que tienen un papel primordial en la patogénesis de la enfermedad en la fase aguda (5, 10, 17).

La estimulación de la producción del receptor CD 14 soluble activa las células del sistema inmune, incrementando la producción de citoquinas inflamatorias, entre ellas el TNF de los neutrófilos y las especies reactivas de oxígeno, las cuales están implicadas en el daño tisular por malaria (5).

La línea celular TH1 es la principal vía activada en malaria aguda, particularmente en pacientes no inmunes, gracias al estímulo de la IL-6 liberada por los monocitos activados. Las células TH1 liberan interferon (IFN), IL-2 e IL-3 que junto con el TNF generan radicales libres de oxígeno e inducen la proliferación de células citotóxicas CD8⁺.

Adicionalmente, activa los linfocitos B con la consiguiente formación de autoanticuerpos, que han sido asociados con la anemia hemolítica en malaria aguda y con la formación de complejos inmunes circulantes, que junto con la activación directa del complemento (C.), media fenómenos inmunológicos importantes en la patogénesis de las complicaciones renales en malaria (10, 17).

Citoquinas

Dentro de la fisiopatología de las complicaciones renales en la malaria, se han involucrado componentes normales de la respuesta inmune, entre ellos una variedad de citoquinas. Eiam-Ong y col en 1998 (5) muestran que los pacientes con malaria por *P. falciparum* y falla renal tienen mayores niveles del receptor de membrana CD 14 soluble en la superficie de los monocitos y TNF e IL-6, que los pacientes normales o con septicemia de diverso origen. Dichas citoquinas son un marcador de la respuesta inflamatoria en malaria complicada, juegan un papel muy importante en la reacción de fase aguda, la expresión de moléculas de adhesión y la liberación de mediadores vasoactivos. Todo lo anterior influye en la hemodinámica sistémica y renal, lo cual es crucial en los cambios patológicos de la función excretora.

Factores humorales

Se ha atribuido a una serie de factores humorales como la hipercatecolaminemia, la actividad elevada de la renina plasmática, la secreción inadecuada de hormona antidiu-

rética y la hiperinsulinemia en pacientes tratados con quinina, los cambios hemodinámicos encontrados en la malaria. Sus efectos incluyen: vasoconstricción del lecho esplácnico con disminución de la depuración de la creatinina e incremento de la permeabilidad vascular que lleva a hipovolemia y compromete el flujo sanguíneo renal. Además del efecto vasoconstrictor de la endotelina-1, estimula la producción por los monocitos de prostaglandina E., TNF, IL-6, IL-8 y sustancias que activan la producción por los neutrófilos de superóxidos, los cuales pueden causar lesión renal: una significativa cantidad de óxido nítrico es producida en la malaria, que a pesar de su benéfico efecto vasodilatador e inmune, en combinación con superóxido genera peroxinitrito que lleva a lesión renal directa (5).

Reactantes de fase aguda

La proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, la proteína amiloide y el fibrinógeno, son proteínas de fase aguda liberadas por la malaria, cuya importancia radica en el

incremento de la viscosidad sanguínea, que igualmente compromete el flujo sanguíneo y lleva a falla renal (5).

Cambios hemodinámicos

El deterioro hemodinámico es el evento final en la malaria severa. Varios estudios han demostrado hipovolemia en pacientes con hiperpirexia, inadecuado reemplazo de fluidos y vómito; puede haber normovolemia en pacientes con infección leve y moderada e hipervolemia secundaria a vasodilatación sistémica, retención de líquidos, hipotensión y secreción inapropiada de hormona antidiurética (5, 7).

La discrepancia en los valores del volumen sanguíneo parecen depender de la severidad de la infección, administración de líquidos y cambios hemodinámicos, sistémicos y renales, producidos por las alteraciones hormonales y las citoquinas inflamatorias, anteriormente descritas (5, 10).

A continuación se ilustran los cambios hemodinámicos e inmunológicos que se encuentran en la patogénesis de la malaria por *P. falciparum* (Figura 1) (10).

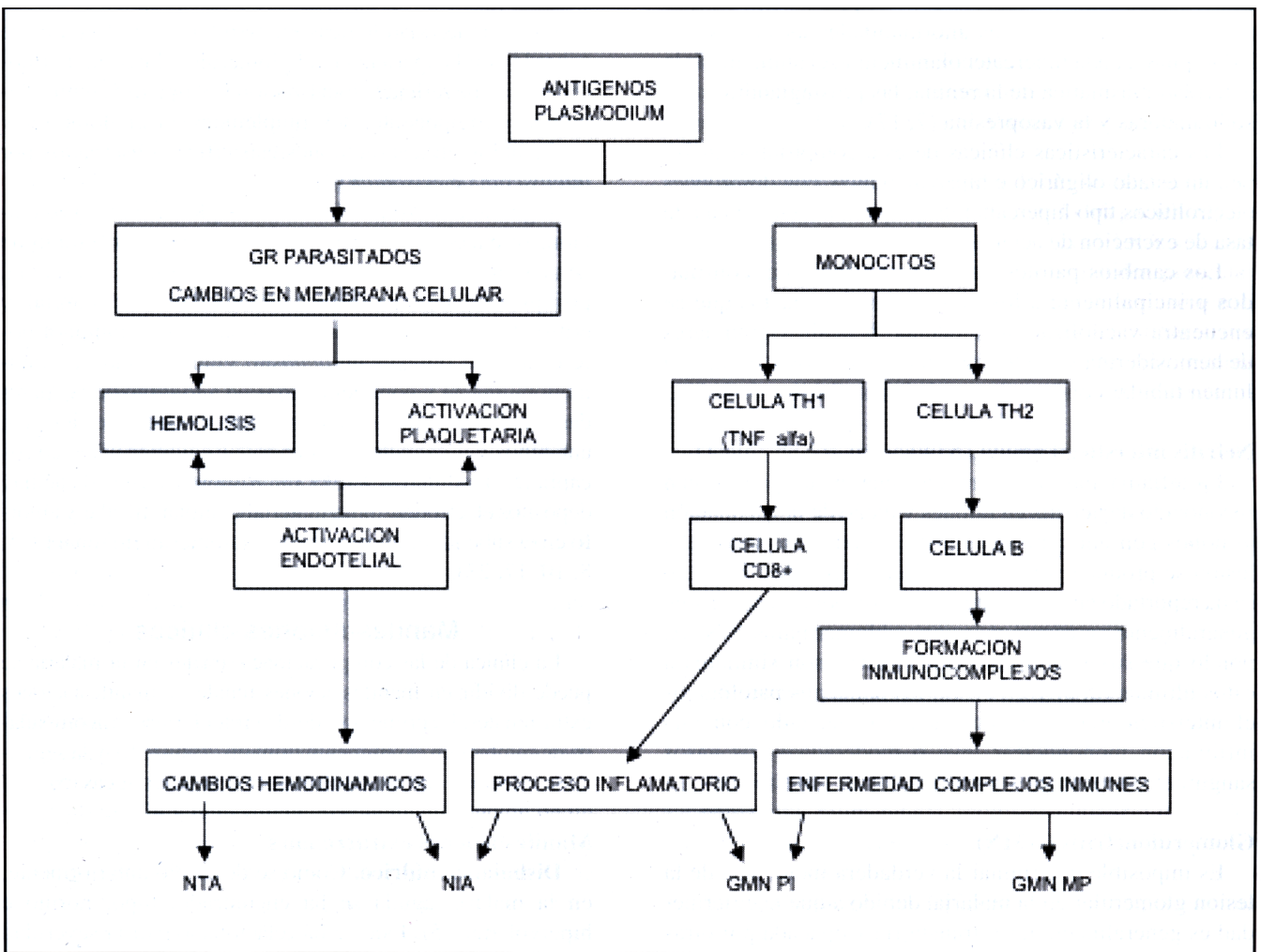


Figura 1. Interacción de las perturbaciones hemodinámicas e inmunológicas en la patogénesis de la enfermedad renal en malaria por *P. falciparum* en glóbulos rojos (GR) NTA, necrosis tubular aguda; NIA, nefritis intersticial aguda; GMN PI, glomerulonefritis postinfecciosa; GMNMP, GMN mesangioproliferativa. Figura tomada y modificada del artículo; Barsoum RS. Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 110:2147-54.

Espectro clínico

La malaria es una enfermedad compleja, con un amplio número de manifestaciones clínicas que dependen del compromiso sistémico y de los cambios fisiopatológicos que están involucrados en el proceso de la enfermedad.

La FRA en la malaria resulta del inbalance hemodinámico e inmunológico causado por la infección. Se presenta como NTA, nefritis intersticial y glomerulonefritis (2, 10, 17); sin embargo, en la mayoría de los casos, la FRA es de origen isquémico y la necrosis tubular aguda (NTA) es la lesión renal más común (2).

Necrosis tubular aguda (NTA)

Como se describió anteriormente, la NTA es estimada entre 1-4 % de todos los casos de malaria por *P. falciparum*. Estos casos se caracterizan por un desorden microcirculatorio caracterizado por vasodilatación periférica, hemólisis, rabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada (CID). La hipovolemia relativa y la obstrucción por los glóbulos rojos parasitados (GRp) del flujo sanguíneo, explican en parte las anormalidades asociadas con FRA, junto con la hipercatecolaminemia, el aumento de la actividad plasmática de la renina, las prostaglandinas vasodilatadoras y la vasopresina (7, 17).

Las características clínicas de este compromiso incluyen un estado oligúrico e hipercatabólico, con desórdenes electrolíticos tipo hipercaliemia e hiperuricemia y una alta tasa de excreción de ácido úrico (5, 17).

Los cambios patológicos encontrados están confinados principalmente a los túbulos renales, en los que se encuentra vacuolización y edema, depósitos granulares de hemosiderina y grados variables de necrosis celular; el lumen tubular contiene restos de hemoglobina (5, 8, 10).

Nefritis intersticial aguda (NIA)

La inflamación del intersticio renal es un patrón bien reconocido de nefritis en ratones y luego de la vacunación a monos con antígeno de *P. falciparum* (19, 20). Dicha lesión se produce por la respuesta de linfocitos TH₁ y no se ha reportado aisladamente en malaria por *P. falciparum*, generalmente se asocia a lesiones glomerulares y NTA, por lo que sus manifestaciones clínicas son similares a estos últimos (2, 5, 10, 17). En los hallazgos patológicos el intersticio renal se encuentra edematizado con una infiltración mononuclear leve o moderada y los vasos sanguíneos pueden mostrar acúmulos de GRp (5, 10).

Glomerulonefritis (GMN)

Es imposible determinar la verdadera incidencia de la lesión glomerular en la malaria, debido a que la enfermedad es generalmente leve, transitoria y opacada por otras complicaciones. Barsoum 1998 y 2000 (10, 17) menciona que las lesiones glomerulares son detectadas en una de cuatro autopsias de pacientes con malaria.

La GMN aguda puede estar asociada a malaria por *P. falciparum* a cualquier edad, aunque los niños permanecen con un riesgo mayor (2, 17).

Clínicamente se manifiesta por hematuria microscópica y proteinuria leve (menos de un gramo en 24 horas); la hipertensión, el edema y la caída en la tasa de filtración glomerular son menos comunes (7, 17).

Su comportamiento generalmente no es progresivo y no produce falla renal, e incluso se resuelve entre dos y seis semanas luego del control de la infección (5, 17).

La GMN en malaria es mediada por el depósito de complejos inmunes y está asociada con una disminución transitoria, durante la fase aguda, de las fracciones C y C₄ del complemento (2, 10).

La lesión glomerular se caracteriza por una proliferación mesangial prominente, con cambios inusuales de la membrana basal y depósito de un material granular eosinófilo en la pared de los capilares, entre el mesangio y la cápsula de Bowman, los cuales pueden estar vacíos o contener GRp que causan obstrucción y necrosis segmentaria, o masas gigantes, en pacientes con CID (10).

Las lesiones histológicas glomerulares son descritas de acuerdo con la apariencia del glomérulo, el patrón de fluorescencia que refleja la localización y el tipo de inmunoglobulinas y componentes del complemento en el glomérulo y los cambios ultraestructurales específicos observados por microscopía electrónica (22).

Según lo anterior, en las lesiones glomerulares por malaria, se encuentra al microscopio de luz un infiltrado de células mononucleares leve, una proliferación mesangial prominente, un incremento de la matriz mesangial y eritrocitos en los capilares glomerulares. A la inmunofluorescencia, se observa un depósito granular fino de inmunoglobulina M y complemento (C) a lo largo de las paredes capilares y el mesangio; ocasionalmente se detectan antígenos del parásito en el endotelio glomerular y en los capilares medulares. En la microscopía electrónica, hay depósitos electrodensos de material granular, fibrilar y amorfo en el subendotelio, mesangio y paramesangio renal (4, 5, 8, 10, 17,23).

Manifestaciones clínicas

La clínica de las complicaciones renales en la malaria se puede dividir en manifestaciones renales y manifestaciones extrarrenales. La primera va desde proteinuria leve acompañada de cambios en el sedimento urinario, hasta FRA y la segunda se relaciona con anormalidades hidroelectrolíticas (5).

Manifestaciones extrarrenales

Disbalance hídrico. Como se describió anteriormente, en la malaria aguda se ha encontrado, hipo, normo e hipervolemia (5). Esto se ha relacionado con la severidad de la infección, los cambios hemodinámicos y su repercusión en la función renal. Es así como en la infección leve se observa vasodilatación, hipervolemia leve, con paciente

hemodinámicamente estable y función renal normal; en infección moderada hay vasodilatación marcada, incremento del índice cardiotorácico e hipovolemia, con repercusión renal y con disminución de la respuesta a la sobrecarga de líquidos; en la infección severa hay un marcado incremento de la permeabilidad vascular e hipovolemia, que lleva a falla renal con disfunción multiorgánica (5).

Disbalance electrolítico

- **Hiponatremia.** Es un hallazgo bioquímico típico en FRA, descrito con una frecuencia de 50-67% de los pacientes con manifestaciones renales y se ha asociado con malaria severa. Sus causas incluyen hiponatremia dilucional por la oliguria y el reemplazo inadecuado de líquidos (5, 7, 10), incremento en la secreción de hormona antidiurética (5, 7), ingreso de sodio a los GR parasitados o no, debido a la disminución en la función de la bomba Na-K-ATPasa y pérdida de sodio por rutas renales y extrarrenales (5).
- **Hipernatremia.** Solamente se ha reportado en pacientes con malaria cerebral, se asocia a una hipovolemia severa por inadecuado reemplazo de líquidos y deshidratación (5).
- **Hipocaliemia.** Se ha encontrado en malaria no complicada debido a una disminución en la ingesta de este electrolito o por la alcalosis respiratoria a causa de la hiperventilación secundaria a la hiperpirexia (5,7). Puede ser manifestación de la nefritis intersticial.
- **Hipercaliemia.** Se relaciona con hemólisis intravascular y NTA bien establecida, lo que aumenta la concentración del electrolito y disminuye su excreción. Requiere tratamiento urgente por las complicaciones cardiovasculares que produce (5, 7).
- **Hipocalcemia.** Se presenta en infección severa, es independiente de la FRA y se relaciona con hipoalbuminemia por falla hepática asociada, disminución en la actividad calcio ATPasa y Na-K ATPasa y efecto de la IL-1 (5). Adicionalmente se ha observado que el calcio sérico disminuye en proporción a la retención de fosfatos, que puede ser debido a un hipotiroidismo subclínico (10).
- **Hipofosfatemia.** Observada en infección severa a causa de la acumulación intracelular del fosfato por la alcalosis respiratoria (5).

Manifestaciones renales

Diferentes síndromes clínicos están asociados con cada tipo de lesión renal encontrada en malaria.

- **Proteinuria y hematuria.** Son la manifestación de un compromiso renal leve en malaria (21); la proteinuria ocurre en 60% de los casos y usualmente es menor de un gramo en 24 horas (22). Dichas alteraciones se resuelven completamente con la cura de la infección. Sin embargo, la proteinuria persistente puede encontrarse en un compromiso glomerular e intersticial significativo (5, 10).

- **Síndrome nefrótico.** Este síndrome caracterizado por proteinuria > 3.5 gramos/día, hipoalbuminemia, edema generalizado e hiperlipidemia, se ha encontrado con mayor frecuencia en malaria por *P. malarie*, el cual produce lesiones renales tipo GMN (mesangioproliferativa, enfermedad de cambios mínimos, GMN membranosa y membranoproliferativa) por el depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular (21).
- **Síndrome nefrítico.** Se caracteriza por hematuria, eritrocitos en orina, disminución en la filtración glomerular con azoemia, oliguria e hipertensión arterial, a causa del daño tubulointersticial y la GMN (mesangioproliferativa y membranoproliferativa), como consecuencia de la hemólisis, la hipoperfusión, los inmunocomplejos y la coagulopatía (21).
- **FRA.** Como síndrome clínico final, resultante de los cuadros clínicos anteriormente descritos, de causa glomerular, intersticial, vascular o isquémica.

Criterios diagnósticos

Para hacer el diagnóstico de FRA en malaria, es necesario tener en cuenta inicialmente los síntomas propios de la malaria, fiebre, escalofrío, sudoración, astenia y adinamia y hallazgos físicos como hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, dificultad respiratoria, alteración de la conciencia, sangrado, entre otros.

Posteriormente, si pensamos en FRA, se deben tener en cuenta sus dos formas de presentación: 1) los pacientes con falla orgánica multisistémica que incluyen FRA y 2) los pacientes con FRA sola. Ambos grupos pueden presentar síntomas y signos relacionados con el compromiso renal, como son, eliminación urinaria < 400 ml / día (oliguria) o < 50 ml / día (anuria), hipotensión o hipertensión, edema facial o de miembros inferiores, alteraciones de la conciencia, entre otros. (1).

Dentro de los paraclínicos, además de la gota gruesa para establecer el diagnóstico de especie, el recuento de parásitos por microlitro y la depuración parasitaria, los siguientes exámenes son necesarios para el manejo del caso (2,3, 15):

- **Sangre.** Creatinina, nitrógeno ureico (BUN), bilirrubina total y directa, prueba de función hepática, ionograma (Na, K, Ca) y si es posible, unos gases arteriales (HCO₃ y pH). Los anteriores con el objetivo de determinar el compromiso renal, falla hepática asociada y acidosis / alcalosis metabólica.
- **Uroanálisis.** Tirilla (densidad específica, proteínas, hematuria, bilirrubinas), sedimento urinario (GR, glóbulos blancos, células del epitelio tubular renal, bacterias, cristales).
- **Electrocardiograma.** Útil para identificar hipercaliemia asociada.
- **Rayos X de tórax.** Cuando esté indicado.

Es importante tener en cuenta que algún cambio en el nivel sérico de la creatinina resulta de variaciones en la tasa

de filtración glomerular, y que el BUN se eleva por disfunción renal, pero también es influenciado por factores extrarrenales como son la ingesta de proteínas, el catabolismo y el sangrado gastrointestinal, entre otros.

Los dos puntos clave para recordar cuando se eleva el BUN y la creatinina, es que esto es un signo tardío de disfunción renal ya que se requiere una disminución en la tasa de filtración glomerular > 75% para alcanzar valores anormales y adicionalmente que sus niveles son afectados por variables no renales.

Según los hallazgos paraclínicos, el médico se puede aproximar el diagnóstico de FRA en malaria, principalmente con el valor de la creatinina sérica, > de 3 mg/dl (265mmol/L), una eliminación urinaria <400 ml/día y un BUN >40 mg% (24).

Sin embargo, múltiples estudios han informado cifras diferentes en dichas variables. Zinna y cols en 1999 (25) evaluaron el curso paraclínico de cinco pacientes con FRA por malaria, encontrando un valor de creatinina sérica entre 8.2±5.8 mg/dl (725±515 mmol/L) y un BUN de 47±31 mg%. Por otra parte, Sowunmi A. en 1996 (11) reporta un valor de referencia menor para pensar en FRA en malaria, ya que sólo seis (15%) de sus 40 pacientes tuvieron una creatinina mayor a 0.92 mg/dl (81 mmol/L) durante la enfermedad aguda y fue normal luego de la recuperación en todos los pacientes, excepto en uno (1.03mg/dl, 91 mmol/L). Adicionalmente mencionan una significativa disminución de la depuración de creatinina durante la fase aguda de la enfermedad y seis de sus 18 pacientes con deterioro en la depuración de creatinina (menos de 50ml/min/1.73 m²) tuvieron evidencia de disfunción tubular aguda.

En una serie prospectiva de 500 pacientes adultos con malaria severa en Vietnam Tran TH y cols 1996 (26) descubren que cerca de 50% de los pacientes tuvieron evidencia bioquímica de compromiso renal, determinada ésta por una creatinina sérica > 2 mg/dl (176 mmol/L), lo que concuerda con lo reportado por Phillips y cols en 1984 (27), en el que 30% de los pacientes con malaria cerebral presentaron una elevación de la creatinina >2 mg/dl (176 mmol/dl) y un BUN >40mg%.

Teniendo en cuenta los estudios anteriores, es difícil ser estrictos en la definición paraclínica de esta complicación, y por eso se deben tener en cuenta otros hallazgos, como son: el sedimento urinario, el grado de proteinuria y la densidad específica de la orina, que se exponen en la Tabla 1.

Adicionalmente, se podrían tener en cuenta otros factores para diferenciar entre FRA en malaria por hipovolemia (FRA prerrenal) o por obstrucción / isquemia (NTA); dichos elementos se resumen en la Tabla 2.

Factores pronósticos

La FRA es una complicación grave de la malaria, con una mortalidad entre el 15% y el 45% (10). La mayoría de los casos de FRA se acompañan de una enfermedad

Tabla 1. Correlación clinicopatológica de la falla renal aguda (24).

Sitio anatómico	Sedimento urinario	Proteinuria	Gravedad específica
Prerrenal	Sedimento benigno: cilindros granulares y hialinos	Trazas	Aumentada
Intrarrenal			
• GMN aguda	GR, leucocitos, cilindros granulosos y grasos.	++++	Aumentada
• NTA	Células tubulares renales, cilindros granulares y pigmentados.	++	1010-1012
• Nefritis intersticial aguda	GR, leucocitos, cilindros leucocitarios, células tubulares renales.	++	1010-1012
Postrenal	Sedimento benigno	Trazas	Ligeramente aumentado: 1010-1012

GMN: Glomerulonefritis NTA: Necrosis tubular aguda
GR: Glóbulos rojos

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio para el diagnóstico diferencial en falla renal aguda. (24)

Examen	Ha prerrenales	Hallazgos en NTA
Relación BUN/creatinina	>20:1	<15:1
Sedimento urinario	Usualmente normal	Cilindros granulares
Osmolalidad urinaria	>500 mOsm/L	<350 mOsm/L
Sodio urinario	<20 mEq/L	>40 mEq/L

sistémica severa, shock y disturbios hemodinámicos. Se ha encontrado que la FRA está asociada con pobre pronóstico en pacientes con oliguria, en quienes el compromiso renal se desarrolla rápidamente y en presencia de ictericia, coma o acidosis (28). Adicionalmente, se dice que la mortalidad en malaria se incrementa tres veces en presencia de FRA aunque es mucho mayor cuando hay falla orgánica multisistémica y que dicha mortalidad puede ser disminuida en un 10% o más, cuando la terapia con medicamentos antimaláricos y diálisis es instituida (3).

Prakash y cols en 2002 (2) reportan en 94 pacientes con FRA por malaria, una mortalidad de 20%, es decir, fallecieron 19 pacientes, 15 de ellos (79%) por malaria cerebral, siete (36.9%) por falla circulatoria, cuatro (21%) por sepsis, tres (15.8%) por arritmias cardíacas y dos (10.5%) por hemorragia gastrointestinal, causas que se relacionan con hiperparasitemia y remisión tardía para instauración del tratamiento antimalárico. Adicionalmente, los autores (2) comparan que los pacientes que murieron (n=19) con respecto a quienes sobrevivieron (n=25) difieren significativamente en los valores de bilirrubina plasmática (8.2 ± 6.5 mg/dl vs 4.3 ± 6.3 mg/dl, p < 0.05) y en el tiempo de remisión a un centro de referencia (9.6 ± cinco días vs 5.5 ± 1.3 días, p < 0.04); reportan que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad, el sexo, el valor

de la creatinina y síntomas como oliguria e hipotensión.

En concordancia con lo anterior, Sheiban y cols en 1998 (29) describen una serie de factores asociados con pobre pronóstico en FRA aguda por malaria; ellos comparan los hallazgos en 64 niños, 28 de los cuales fallecieron (43.8%); encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, como son: edad (7.2 ± 1.3 vs 9.2 ± 2.1 años), creatinina plasmática (7.3 ± 1.2 vs 4.9 ± 0.9 mg/dl), bilirrubina plasmática (2.1 ± 0.3 vs 1.2 ± 0.2 mg/dl), presión arterial sistólica (50 ± 11 vs 90 ± 12 mmHg), presión arterial diastólica (20 ± 4 vs 60 ± 9 mmHg), hemoglobina (5.3 ± 0.4 vs 8 ± 1.3 g/dl), excreción urinaria (200 ± 49 vs 600 ± 131 ml), tiempo de referencia (5.3 ± 1.3 vs 8.9 ± 2.1 días), diarrea severa (29% vs 10%) y finalmente deshidratación e hipovolemia. No encuentran diferencias en la edad, el sodio y el potasio plasmático, ALT (alanino transferasa) y presencia o ausencia de fiebre.

A modo de conclusión, los factores de riesgo para una mayor mortalidad por malaria complicada incluyen: remisión tardía a un centro de referencia, hiperparasitemia > 50.0000 parásitos / microlitro, presentación de la enfermedad con oliguria, anemia severa, hipotensión e ictericia significativa. Los pacientes con diarrea, compromiso multisistémico, hepatitis malárica o SDRA tienen grave pronóstico, al igual que una menor edad y la ausencia de esplenomegalia (10).

Tratamiento

El tratamiento en la malaria es generalmente combinado, debido a la complejidad del síndrome y a la necesidad de controlar la infección.

Las guías de tratamiento incluyen la administración de antimaláricos apropiados según la especie y la presencia o no de complicación, la reposición y el mantenimiento de líquidos y electrolitos y finalmente la diálisis en caso de ser necesaria (3,5).

Antimaláricos

Los fármacos antimaláricos continúan siendo el principal elemento para el tratamiento de la infección. En general, la quinina continúa siendo el tratamiento de elección para malaria complicada por *P. falciparum*; ésta se administra vía intravenosa en malaria severa, con una dosis de carga de 20 mg/kg en dextrosa al 5%, seguida de una infusión de 10 mg/kg cada ocho horas por un máximo de dos días y luego se pasa a quinina vía oral por un tiempo de siete días. La reducción de la dosis no es necesaria cuando la creatinina es < 3 mg/dl; en caso contrario la dosis puede ser reducida a 10 mg/kg cada 12-24 horas por siete días, luego de las primeras 48 horas (3, 10).

La cardiotoxicidad de la quinina puede presentarse en pacientes con FRA luego de tres días de tratamiento con ésta, por eso es necesario realizar monitoreo con electrocardiograma durante la infusión, sobre todo en pacientes con malaria y FRA persistente.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que hay fármacos que se deben evitar en pacientes con malaria, porque pueden deteriorar la función renal, como son los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, y fármacos nefrotóxicos como las cefalosporinas y los aminoglicósidos (3).

Otras terapias

Aunque no es el objetivo de esta revisión dar pautas estrictas de manejo para la FRA por malaria, se menciona la importancia de un manejo adecuado de líquidos y electrolitos: la infusión de dopamina a bajas dosis produce un incremento del 75% en la eliminación urinaria de pacientes oligúricos y en un 5% de pacientes anúricos (3,29,30) e incluso en los casos tempranos, se obvia la necesidad de diálisis (10).

Las indicaciones para diálisis incluyen criterios clínicos y de laboratorio. Dentro de los primeros están los síntomas de uremia, sobrecarga sintomática de líquidos (edema pulmonar y falla cardíaca congestiva) y frote pericárdico; entre los paraclínicos figura una acidosis metabólica severa con bicarbonato < 15 mEq/L e hipercaliemia con potasio > 6.5 mEq/L (3, 31).

La exanguinotransfusión es usada en pacientes con hiperparasitemia, hemolisis severa e hiperbilirrubinemia con ictericia (32).

Terapia futura

Se han planteado nuevas modalidades de tratamiento con gran potencial, pero permanecen en el campo experimental. Dentro de éstas se incluyen anticuerpos (Ac) neutralizantes del complejo Ac-GPI; sustancias químicas y Ac que reducen la síntesis, liberación y efectos de las citoquinas proinflamatorias; Ac CD 14, que junto con la pentoxifilina y las metilxantinas bloquean la liberación de especies reactivas de oxígeno por los neutrófilos activados; Ac neutralizantes del TNF o IL-10 y las formas solubles de moléculas de adhesión que median la desadhesión y la fagocitosis de los GRp. (5)

Conclusión

Las complicaciones renales en malaria por *P. falciparum* se presentan en todas las poblaciones con una incidencia de 1-4% en áreas endémicas y de un 25-30% en áreas no maláricas, con una mortalidad variable que oscila entre 15-45%; su presentación se relaciona con factores de riesgo como la hiperparasitemia, la deshidratación, la hemolisis intravascular, la sepsis y la hipotensión. Los GRp y la activación de mononucleares desempeñan un papel importante en la fisiopatología, junto con factores humorales, liberación de citoquinas y cambios hemodinámicos subyacentes, que causan GMN, NTA y nefritis intersticial. Sus manifestaciones clínicas se clasifican en renales y extrarrenales, las primeras incluyen desórdenes hidroelectrolíticos y las segundas van desde proteinuria y hematuria leve, pasando

por síndrome nefrótico/nefrítico, hasta FRA. El tratamiento combinado comprende antimaláricos, líquidos, dopamina y diálisis.

Agradecimiento s

Al Dr. José Martínez, nefrólogo del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, por la revisión del manuscrito.

Referencia s

1. WHO. Severe Falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** (suppl): 1-90.
2. Prakash J, Singh AK, Gujrati S, Maheshwari A. Acute renal failure in malaria: Changing Trends. *Indian Journal Nephrology* 2002; **12**: 153-7.
3. Mishra SK, Mohapatra S, Mohanty S, Patel NS, Mohapatra DN. Acute renal failure in falciparum Malaria, *J Indian Acad of Clinical Medicine* 2002; **3**: 141-7.
4. Lopez Viñas C. Glomerulonefritis asociada a infecciones. En: *Nefrología 4º Edición*, Medellín, Corporación para Investigaciones Biológicas CIB, 2003: 362-4.
5. Eiam-Ong S, Sitprija V. Falciparum malaria and the kidney: a model of inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**:361-75.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (editores) Harrison's. Principios de Medicina interna. 15ª edición. Mc Graw Hill Interamericana, España, 2002: 1783-6.
7. Rajapurkar MM. Renal involvement in malaria. *J Postgrad Med* 1994; **40**: 132-4.
8. Boonpucknavig V, Sitprija V. Renal disease in acute Plasmodium falciparum infection in man. *Kidney Int* 1979; **16**: 44-52. Review.
9. Weber MW, Zimmermann U, Van Hensbroeck MB, Frenkel J, Palmer A, Ehrlich JH, Greenwood BM. Renal involvement in Gambian children with cerebral or mild malaria. *Trop Med Int Health* 1999; **4**:390-4.
10. Barsoum RS. Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 2147-54.
11. Sowunmi A. Renal function in acute falciparum malaria. *Arch Dis Child* 1996; **74**:293-8.
12. Banzal S. The clinical pattern and complications of severe malaria en Gizan Region of Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 1999; **19**: 378-80.
13. Ahmad SH, Danish T, Faridi MM, Ahmad AJ, Fakhir S, Khan AS. Renal function in acute malaria in children. *J Trop Pediatr* 1989; **35**: 291-4.
14. Nicholas PJ, Phu NH, Loc PP. Malaria and acute renal failure. *J R Coll Physicians Lond* 1997; **31**: 146-8.
15. Kakkilaya BS. Pagina web: <http://www.malariasisite.org>. Consulta: Junio de 2003
16. Prakash J, Gupta A, Kumar O, Rout SB, Malhotra V, Srivastava PK. Acute renal failure in falciparum malaria -increasing prevalence in some areas of India- a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 2414-6.
17. Barsoum RS. Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 1588-97.
18. Urquhart AD. Putative pathophysiological interactions of cytokines and phagocytic cells in severe human falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1994; **19**: 117-31. Review.
19. Lloyd CM, Wozencraft AO, Williams DG. Cell-mediated pathology during murine malaria-associated nephritis. *Clin Exp Immunol* 1993; **94**: 398-402.
20. Nagatake T, Broderickson 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.
21. Van Velthuysen MI, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; **13**: 55-66.
22. Barsoum R, Sitprija V. Tropical Nephrology. En: *Diseases of the Kidney*, 6th edition, Brown & Co, 1996: 2221-68.
23. Chugh KS. Glomerular disease in the tropics. *J Assoc Physicians India* 1992; **40**: 215-22.
24. Emergency Medicine Bulletin Board System. Diagnosis of Acute Renal Failure. Pagina web: <http://www.embbs.com/cr>. Consulta: Enero de 2004.
25. Zinna S, Vathsala A, Woo KT. A case series of falciparum malaria-induced acute renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 1999; **28**: 578-82.
26. Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen YH, Pham PI, Dinh VS, et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; **335**: 76-83.
27. Phillips RE, White NJ, Looareesuwan S, Chanthavanit P, Karbwang J, Warrel DA. Acute renal failure in falciparum malaria in eastern Thailand: successful use of peritoneal dialysis. XI international congress for tropical medicine and malaria, Calgari, Canada, 1984.
28. Tran TTM, Phu NH, Vinh H, Hien TT. Acute Renal Failure in severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1992; **15**: 874-80.
29. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; **50**: 4-14.
30. Lumlertgul D, Keoplung M, Sitprija V, Moollaor P, Suwangool P. Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. *Nephron* 1989; **52**: 40-4.
31. Wilairatana P, Westerlund EK, Aursudkij B, Vannaphan S, Krudsood S, Viriyavejakul P, et al. Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60**: 233-7.
32. Hoontrakoon S, Suputtaniongkol Y. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 1998; **3**: 156-61.