

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Fiebre de aguas negras: reporte de un caso

Dra. Olga Pomier Suárez¹ y Dr. Daniel F. Pérez Correa²

RESUMEN

Se presentó el primer reporte de *blackwater fever* en la literatura médica cubana. Es una complicación infrecuente del paludismo por *Plasmodium falciparum*, caracterizada por fiebre, hemoglobinuria y fallo renal, con desarrollo dramático y alta mortalidad. El paciente provenía de la República Popular de Angola donde permaneció durante 7 años, con antecedentes de varios episodios de malaria; ingresó en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", con fiebre e íctero y gota gruesa positiva a *P. falciparum*. Se comenzó tratamiento con quinina y 12 h después aparecieron orinas de color rojo vino e incremento del íctero, se retiró el tratamiento con quinina. Se transfundieron glóbulos rojos y plaquetas, se realizó hemodiálisis y plasmaféresis. Fue egresado 2 semanas después asintomático con gota gruesa negativa. Se discutió la patogenia de esta complicación, en especial lo referente al fallo renal; se hizo énfasis en la importancia del tratamiento sintomático y de sostén, en la evolución del paciente.

DeCS: MALARIA FALCIPARUM/complicaciones; MALARIA FALCIPARUM/quimioterapia; QUININA/uso terapéutico; QUININA/efectos adversos; MEFLOQUININA/uso terapéutico.

El término "fiebre de aguas negras" conocido internacionalmente como *blackwater fever* (BWF), fue introducido por Easmond en el año 1884, para describir la hemólisis intravascular aguda que se presentaba en individuos residentes en áreas endémicas de paludismo, no inmunes a la infección por diferentes especies de *Plasmodium*.¹

La BWF clásicamente se relaciona con una infección reciente o recurrente a *Plasmodium falciparum* y la ingestión intermitente de la quinina o sus derivados, con una evolución clínica dramática y alta mortalidad.^{1,2}

La aparición de BWF disminuyó considerablemente en el área tropical con el uso profiláctico de la cloroquina.

La reintroducción de la quinina en años recientes por el desarrollo de resistencia a la cloroquina del *P. falciparum* ha provocado la reaparición de BWF.^{3,4}

Se describe el primer caso publicado en la literatura médica cubana de BWF en un paciente

procedente de la República Popular de Angola, que presentó las manifestaciones propias de esta entidad después de iniciado tratamiento contra *P. falciparum* con quinina.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de raza blanca, 45 años de edad, procedente de la República Popular de Angola donde residió durante los últimos 7 años, con historia de infección recurrente por *P. falciparum* y haber recibido tratamiento intermitente con quinina. Ingresa en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" en octubre del año 2000 con fiebre de 38 °C de 3 d de evolución, coloración amarilla de piel y mucosas y dolor abdominal difuso, la gota gruesa inicial fue positiva a *P. falciparum* con 4 trofozoítos por campo.

Se inicia tratamiento con quinina 650 mg cada 8 h, pirimetamina 25 mg cada 12 h, y tetraciclina

¹ Máster en Infectología Clínica y Enfermedades Tropicales. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Investigadora Agregada. Instructora en Medicina Interna.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

250 mg cada 6 h por vía oral. Aproximadamente 12 h después de la dosis inicial de la quinina se observa empeoramiento del estado general, fiebre de 39 °C, escalofrío, vómitos y orinas de color rojo vino.

Los principales hallazgos evolutivos se muestran en la tabla 1 y los de laboratorio y su evolución temporal se resumen en la tabla 2.

La aparición de orinas de color rojo vino con intensificación del íctero motivó la sospecha de BWF, se decidió suspender el tratamiento con quinina continuando con pirimetamina y tetraciclina; 48 h más tarde se asoció mefloquina a 25 mg base/ kg vía oral divididos en 2 dosis.

Se realizó hemodiálisis y plasmaféresis en 2 sesiones 24 y 48 h después del comienzo de los signos de hemólisis, se transfundieron varias unidades de glóbulos rojos lavados y concentrado de plaquetas.

A partir de las 72 h de iniciadas las manifestaciones se evidenció una mejoría progresiva del estado general del enfermo, el cual se egresó 2 semanas después con los parámetros hematológicos y hemoquímicos dentro de límites normales y gota gruesa negativa.

DISCUSIÓN

Este es el primer reporte de BWF en la literatura médica cubana. El BWF ocurre principalmente en áreas endémicas o hiperendémicas de paludismo por *P. falciparum*, afecta a individuos no inmunes o semi-inmunes, o aquellos previamente inmunes que han perdido su inmunidad por residir en áreas no endémicas de paludismo. El caso reportado presentó ataques de malaria irregularmente tratados con quinina, con un último ataque acompañado de anemia severa por hemólisis intravascular.

La patogenia de esta complicación no está esclarecida. Se considera que la hemólisis intravascular se produzca por una reacción inmune anormal por cambios en la estructura antigénica de los eritrocitos, que estimula la producción de anticuerpos contra estos. La administración de quinina desempeñaría el papel de sensibilizar previamente al organismo para la producción de la respuesta inmune anormal.⁵ *Vanden Ende* y otros consideran que metabolitos oxidantes de la quinina y sus derivados pudieran desencadenar la hemólisis.³

TABLA 1. Hallazgos clínicos evolutivos en el caso con *blackwater fever* (BWF)

	Fiebre (°C)	Íctero	Esplenomegalia	Color de la orina
Ingreso	38	+	+	Claro
12 h	39	++	++	Rojo vino
24 h	39	+++	+++	Rojo vino
72 h	–	+++	+++	Rojo vino
7 d	–	+	+	Claro

+ Ligera, ++ Moderada, +++ Severa, – Ausente.

TABLA 2. Hallazgos de laboratorio en el caso con *blackwater fever* (BWF)

	Hemoglobina (g/L)	Creatinina (µmol/L)	Bilirrubina (µmol/L)		Prueba de Combs		6GPD
			T	I	D	I	
Ingreso	8	134	75	38	–	–	–
12 h	7	256	241	202	–	–	–
24 h	5	> 500	> 250	189	–	–	–
72 h	6	> 400	84	75	–	–	–
7 d	9	< 200	37	11	–	–	–

6GPD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, T: total, I: indirecta, D: directa.

Otro factor asociado epidemiológicamente a la BWF es el déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa,^{2,4,6} que ocurre en áreas donde existe la malaria, y confiere cierta protección contra el paludismo severo. En este caso no se presentó esa situación.

La hemólisis rápida de los hematíes parasitados y no parasitados, lo cual hace disminuir bruscamente el conteo de hematíes, puede ocurrir de una vez o en intervalos de horas o días.

El paciente reprodujo todas las manifestaciones clínicas descritas para el diagnóstico de BWF, incluso hallazgos inconstantes en otras series como la esplenomegalia.

Al igual que lo reportado por Finlay,⁷ la parasitemia fue baja y se hizo indetectable en las primeras 72 h de iniciado el tratamiento. El deterioro de la función renal es un hallazgo característico en estos pacientes.^{2,3,8} Se considera que el daño sea de causa vascular, desencadenado por varios mecanismos. Cuando el grado de hemólisis intravascular excede la capacidad del plasma para unirse a la hemoglobina liberada, esta puede ser filtrada en el glomérulo y entrar en los túbulos renales; la hemoglobina es una sustancia tóxica directa en los túbulos renales, sin embargo la lesión renal fundamental se debe a una vasoconstricción renal con cortocircuito medular que provoca isquemia cortical con marcados cambios tubulares. La caída del filtrado glomerular o una reabsorción tubular excesiva da como resultado la oliguria.^{9,10}

La quinina puede provocar daño renal *per se*. La asociación de tratamiento con quinina y síndrome urémico-hemolítico se considera mediada por anticuerpos que dañan directamente el endotelio renal, lo cual se ha comprobado por el hallazgo de anticuerpos contra células endoteliales.¹¹ A diferencia de otros reportes donde el tratamiento dialítico se reserva para casos con daño renal severo, en este paciente se empleó precozmente.^{2,8}

De acuerdo con la patogenia de la BWF se utilizó la plasmaféresis con el propósito de eliminar los complejos inmunes responsables de la hemólisis. No se encontró en la literatura reporte del uso de plasmaféresis en el desarrollo de esta complicación. *Delacollte* y otros⁶ preconizan el tratamiento con quinina a pesar de su posible participación en la patogenia de la BWF. Al iniciarse las mani-

festaciones hemolíticas, los autores de este trabajo prefirieron sustituir la quinina por otros antimaláricos, teniendo en cuenta además la baja parasitemia.

La evolución del paciente fue favorable, se consideró que el empleo oportuno de transfusiones de glóbulos fue la medida terapéutica que más influyó.

No se contó con elementos para evaluar el impacto que sobre la evolución del paciente tuvo la hemodiálisis precoz y la plasmaféresis.

SUMMARY

The first case of blackwater fever was reported in Cuban medical literature. It is an uncommon complication of paludism due to *Plasmodium falciparum*, characterized by fever, hemoglobinuria, and kidney failure, with dramatic development and high mortality. The patient came from the People's Republic of Angola, where he stayed 7 years, with history of various episodes of malaria. He was admitted with fever, icterus and thick film test positive for *P. falciparum*. Treatment with quinine was started, but dark red urine and an increase of icterus were observed 12 hours later. Treatment with quinine was suspended. Red blood cells and platelets were transfused and hemodialysis and plasmapheresis were performed. The patient was discharged 2 weeks later asymptomatic and with negative thick film test. The pathogeny of this disease was discussed, specially kidney failure, making emphasis on the importance of the symptomatic and maintenance treatment in the patient's evolution.

Subject headings: MALARIA FALCIPARUM/complications; MALARIA FALCIPARUM/drug therapy; QUININE/therapeutic use; QUININE/adverse effects; MEFLOQUINE/ therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blackie WK. Blackwater fever. Clin Proc 1944;11:272-312.
2. Tran TH, Day NP, Ly VC, Nguyen TH, Pham PL. Blackwater fever in southern vietnam: a prospective descriptive study of 50 cases. Clin Infect Dis 1996;23(6):1274-81.
3. Van den Ende J, Coppems G, Verstraeten T, Van Haegenborh T, Depraetere K, Van Gompel A, *et al.* Recurrence of blackwater fever: triggering of relapses by different antimalarials. Trop Med Int Health 1998;3(8):632-9.
4. Bhatt KM, Bhatt SM, Tombe M, Okelo GB. Blackwater fever at the Kenyatta National Hospital in Kenya: a case report. East Afr Med J 1994;71(11):755-7.
5. Fairley NH, Morgatroyd F. Recurrent blackwater fever induced by quinine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1940; 34:187-94.
6. Delacollette C, Taelman H, Wery M. An etiologic study of hemoglobinuria and blackwater fever in Kivu mountains, Zaire. Ann Soc Belg Med Trop 1995;75:51-63.
7. Finlay G. Blackwater fever in West Africa, 1941-1945. I. Blackwater fever in European military personnel. Ann Trop Med Parasitol 1949;43:140-54.
8. Mate-Kole Mo, Yeboah Ed, Afram RK, Adu D. Blackwater fever and acute renal failure in expatriates in Africa. Ren Fail 1996;18(3):525-31.
9. Dukes DC, Sealey BJ, Forbes JI. Oliguric renal failure in blackwater fever. Am J Med 1968;45:899-903.

10. Macgraith B, Findlay G. Oliguria in blackwater fever. *Lancet* 1944;2:403-4.
11. Gottschall JL, Neahring B, Mc Farland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 1994;47:283-9.

Recibido: 22 de agosto de 2002. Aprobado: 29 de noviembre de 2002.

Dra. *Olga Pomier Suárez*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Autopista Novia del Mediodía, km 6 ½, La Lisa, Apartado Postal 601. Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ciipk@ipk.sld.cu