

## **Fiebre biliosa hemoglobinúrica como forma de presentación de la malaria aguda grave por *Plasmodium falciparum***

Hemoglobinuric bilious fever as a presentation of severe acute *Plasmodium falciparum* malaria

José Miguel Rodríguez Perón<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4824-8713>

Mario Miguel Rodríguez Izquierdo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2879-2527>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jmperon@infomed.sld.cu](mailto:jmperon@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La fiebre biliosa hemoglobinúrica es una de las complicaciones del paludismo grave, notificada con poca frecuencia, que se caracteriza por una hemólisis intravascular aguda en ocasiones masiva que conduce a hemoglobinuria y, finalmente, a una lesión renal aguda.

**Objetivo:** Describir un caso de fiebre biliosa hemoglobinúrica como forma clínica de presentación de la malaria aguda grave.

**Caso clínico:** Paciente masculino procedente de una zona endémica de paludismo con antecedentes de episodios recurrentes de malaria, quien, al tercer día de indicarle quimioprofilaxis antipalúdica con mefloquina, presentó un cuadro clínico de decaimiento, marcada astenia, fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso y emisión de orina oscura escasa, descritas por el paciente como “coca cola”. Se diagnosticó fiebre biliosa hemoglobinúrica como forma clínica de presentación de una malaria aguda grave con baja parasitemia, constatado mediante examen de diagnóstico rápido y gota gruesa positivos a paludismo y hemoglobinuria masiva en el examen de orina con tira reactiva. La evolución del paciente fue favorable.

**Conclusiones:** Este caso representa una forma no habitual de presentación de la enfermedad, que aunque no se sospecha usualmente, puede ocurrir. Este artículo es una alerta a los médicos que ejercen en áreas endémicas de malaria a permanecer atentos. Esta temible complicación puede ser la forma clínica de presentación de la malaria grave, particularmente en paciente expuestos crónicamente a infección por *Plasmodium falciparum*, que presenten una reacción hemolítica aguda masiva en ausencia de parasitemia elevada, cuando se administra quinina o mefloquina como tratamiento preventivo o curativo contra la malaria.

**Palabras clave:** malaria por *P. falciparum*/complicaciones; malaria por *P. falciparum*/quimioterapia; quinina/uso terapéutico; quinina/efectos adversos; mefloquina/uso terapéutico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemoglobinuric bilious fever is one of the complications of severe malaria, infrequently notified, characterized by an acute intravascular hemolysis, massive in occasions, that leads to homoglobinuria and, finally to an acute renal lesion.

**Objective:** To describe a case of hemoglobinuric bilious fever as clinical presentation of severe acute malaria.

**Clinical case:** Male patient from a malaria-endemic area with a history of recurrent events of malaria, who, on the third day after receiving antimalarial chemoprophylaxis with mefloquine, presented with malaise, marked asthenia, fatigue, nausea, vomiting, diffuse abdominal pain, and scanty and dark urine emission, described by the patient as “Coca-Cola” like. Hemoglobinuric bilious fever was diagnosed as clinical presentation of severe acute malaria of low parasitemia, confirmed by malaria-positive quick diagnostic test and thick film, and massive homoglobinuria on urine dipstick test.

**Conclusions:** This case represents an uncommon presentation of the disease, which is not usually suspected. This paper alerts physicians working in malaria-endemic areas to be attentive. This dread complication could be the clinical presentation of severe malaria, especially in patients chronically exposed to *Plasmodium falciparum* infection, who present with massive acute hemolytic reaction in the absence of high parasitemia when quinine or mefloquine is administered as preventive or curative treatment against malaria.

**Keywords:** *P. falciparum* malaria/complications; *P. falciparum* malaria/chemotherapy; quinine/therapeutic use; quinine/adverse effects; mefloquine/ therapeutic use.

Recibido: 03/11/2021

Aceptado: 22/12/2022

## Introducción

La “fiebre de aguas negras” conocida internacionalmente en inglés como *blackwater fever* o también llamada hemoglobinuria palúdica o *fièvre bilieuse hemoglobinurique* en la literatura francesa, es un término introducido por *John Farrell Easmond* en el año 1884 para describir la hemólisis intravascular aguda que se presentaba en individuos residentes en áreas endémicas de paludismo.<sup>(1)</sup>

La fiebre biliosa hemoglobinúrica (FBH) es una de las complicaciones de la malaria grave, notificada con poca frecuencia, que se caracteriza por un cuadro hemolítico en ocasiones masivo que conduce a hemoglobinuria y, finalmente, a una lesión renal aguda. La FBH se asocia preferentemente con la infección por *Plasmodium falciparum*, pero se han reportados casos en asociación con *Plasmodium vivax* (solo o en una infección mixta por *P. falciparum*), *Plasmodium knowlesi* y *Plasmodium malariae*.<sup>(2)</sup>

Durante el siglo XX se observó una clara variación en el número de casos de FBH con la virtual desaparición del síndrome a principios de la década de 1950, seguida de un resurgimiento en la década del 1990. Estas variaciones pueden haberse asociado con cambios en la terapia antipalúdica de primera línea. Los casos disminuyeron a medida que la cloroquina reemplazó a la quinina después de la Segunda Guerra Mundial, pero después pareció aumentar a medida que la quinina y otras drogas aminoalcohólicas se reciclaron en respuesta a la resistencia a la cloroquina.<sup>(3)</sup>

El desarrollo de resistencia a la cloroquina por *P. falciparum* y la reintroducción de la quinina en años recientes ha provocado la reaparición de FBH.

Se presenta el caso de un paciente con malaria aguda grave que debuta clínicamente con FBH. El objetivo del trabajo es describir un caso de fiebre biliosa hemoglobinúrica como forma clínica de presentación de la malaria aguda grave, con la intención de advertir a los médicos que ejercen en áreas endémicas de malaria a permanecer atentos, ya que esta temible complicación puede ser la forma clínica de presentación de la malaria grave, particularmente si observan hemólisis intravascular aguda en pacientes que están tratando con mefloquina o quinina por infección sospechada o confirmada por *P. falciparum*.

## Presentación de caso

Se trató de un paciente masculino, de 54 años, procedente de Luanda, República de Angola, una zona endémica de paludismo y con antecedentes patológicos personales de episodios recurrentes de malaria y haber comenzado 3 días antes del tratamiento profiláctico con mefloquina a la dosis de un comprimido de 250 mg por la vía oral.

Acudió a urgencias, remitido desde su área de residencia, por presentar desde 3 días antes un cuadro clínico de decaimiento, astenia marcada, náuseas, vómitos y dolor abdominal difuso, en ocasiones intensos, coloración amarilla de las escleróticas y emisión de orina oscura escasa descrito por el paciente como “parecido a la coca cola”.

Al interrogatorio negó fiebre, cefalea, artromialgias y automedicación con tratamientos tradicionales a base de hierbas.

A la exploración física se constató consciente, con toma del estado general y las mucosas de las conjuntivas y palpebrales muy pálidas e ictéricas. La temperatura fue de 37,1 °C, la presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto y frecuencia respiratoria a 18 ciclos por minuto. El examen sistémico fue negativo, excepto que el bazo era palpable en el hipocondrio izquierdo hasta 2 cm del reborde costal izquierdo.

Se realizaron exámenes de urgencia, que corroboraron el diagnóstico de fiebre biliosa hemoglobinúrica como forma clínica de presentación de una malaria aguda grave con baja parasitemia: examen de diagnóstico rápido de paludismo positivo y frotis teñido de sangre periférica con parasitemia por *P. falciparum* menor del 10 %.

Analíticamente se destacaba anemia grave de 6,8 g/dL, leucopenia (leucocitos 4,05 x 10<sup>9</sup> /L), trombocitopenia (plaquetas 100 000 c/mm<sup>3</sup>), bilirrubina total 30 mmol/L, transaminasa glutámico pirúvico 115 U/L, transaminasa glutámico oxalacética 145 U/L y creatinina discretamente elevada (1,3 mg/dL). La hemoglobinuria y albuminuria fue positiva y los pigmentos biliares fueron negativos en el examen de orina con tira reactiva. La determinación de la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) realizada por la técnica enzimática espectrofotométrica arrojó valores de 1,82 UI/gHb, cifra inferior a los valores de referencia de dicha técnica (3,5-7,5 UI/gHb).

Las pruebas serológicas para detectar las hepatopatías por virus B y C, así como sífilis, chikungunya, leptospira y dengue, resultaron negativas, por lo cual se inició tratamiento

antimalárico con diclorhidrato de quinina a una dosis de 10 mg/kg cada 8 h diluidos en 500 mL de suero glucosado al 5 % en perfusión intravenosa durante 2-4 h y al presentar un empeoramiento agudo de su cuadro clínico se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde ingresó con el diagnóstico confirmado de paludismo agudo grave/complicado con disfunción cardiovascular, renal, hematológica y hepática.

En la evaluación inicial del paciente, este se hallaba consciente, con toma del estado general, orientado en persona, tiempo y espacio, con un cuadro sugestivo de choque hipovolémico por hemólisis intravascular aguda caracterizado por vómitos biliosos abundantes precedidos de náuseas e intensificación de la palidez cutáneo mucosa y el dolor en ambas zonas lumbares, escalofríos y sudoración profusa.

A la exploración física se apreció deterioro del estado general, consciente, mucosas pálidas e ictericas. El examen respiratorio y cardiovascular evidenció polipnea, taquicardia (frecuencia cardiaca de 120 latidos por minutos), inestabilidad hemodinámica con tensión arterial 90/40 mmHg y tensión arterial media 56,6 mmHg, SpO<sub>2</sub> en 92 % al aire ambiente por oximetría de pulso, frialdad distal, y oliguria con orinas de color negro. No hubo edema de las extremidades inferiores. El abdomen era blando, indoloro a la palpación superficial y profunda, se palpó esplenomegalia ligera, sin reacción peritoneal ni ascitis. El tacto rectal fue normal.

Los exámenes de laboratorio realizados constataron anemia grave de 5 g/dL, leucopenia ( $4 \times 10^9$  /L), plaquetopenia (90 000 c/mm<sup>3</sup>) y creatinina elevada (1,9 mg/dL). El uroanálisis mostró hemoglobinuria y proteinuria moderada. La ecografía abdominal evidenció hepatomegalia global de 1 cm con ecogenicidad conservada y esplenomegalia ligera. La vesícula biliar y las vías biliares fueron de calibre normal y no se observaron imágenes sugestivas de litiasis ni líquido intraabdominal. Los riñones de tamaño y morfología normal.

Se optimizó el soporte hemodinámico con soluciones cristaloides intravenosas y se transfundieron varias unidades de glóbulos rojos lavados y concentrados de plaquetas. Se suspendió la segunda dosis de 10 mg/kg del tratamiento antimalárico parenteral con quinina indicado en urgencias y se administró artesunato intravenoso a una dosis de 2,4 mg/kg el día 1; 1,2 mg/kg a las 12 h; 1,2 mg/kg a las 24 h y 1,2 mg/kg/día durante 6 días.

La evolución del paciente fue favorable, al cuarto día del tratamiento antipalúdico presentó mejoría clínica evidente y la parasitemia se hizo indetectable. Se dió el alta con completa resolución del cuadro al sexto día del internamiento.

## Discusión

La fiebre biliosa hemoglobinúrica es un síndrome clínico grave común entre las personas con deficiencia de G6PD caracterizado por hemólisis intravascular masiva, hemoglobinuria e insuficiencia renal aguda que ocurre en pacientes con paludismo repetido por *P. falciparum* y exposición irregular a la quinina.

El paciente aquí descrito debutó con una complicación poco frecuente y letal de la malaria grave, la FBH, la cual se manifestó por un síndrome hemolítico intravascular agudo producido presumiblemente por la destrucción inmunomediada de los eritrocitos sensibilizados por mefloquina o quinina, o ambos. Su aparición se atribuye al déficit de G6PD y a la incapacidad del hígado para metabolizar la hemoglobina que resulta de la destrucción de los eritrocitos, lo que conduce a producir hemoglobinemia, bilirrubinemia y hemoglobinuria.

En este caso no hubo el característico deterioro significativo de la función renal, lo cual atribuimos al diagnóstico precoz que imposibilitó la aparición de vasoconstricción renal con cortocircuito medular e isquemia cortical que inducen marcados cambios tubulares y la consecuente caída del filtrado glomerular. Del mismo modo, se puede afirmar que el tratamiento oportuno evitó la toxicidad directa de la hemoglobina sobre los túbulos renales y la formación de cilindros con obstrucción intratubular que conllevan a la oligoanuria en estos pacientes.

La literatura reciente alude al resurgimiento de la FBH, estudios realizados por *Huggan* y otros<sup>(4,5,6,7,8)</sup> han descritos cuadros similares de FBH caracterizados por episodios hemolíticos intravasculares agudos de origen inmunoalérgico vinculados a la ingesta reciente y secuencial de mefloquina u otros antipalúdicos relacionados (quinina, amodiaquina, primaquina, lumefantrina) en automedicación o profilaxis antipalúdica.

Sería una buena práctica clínica buscar evidencia de deficiencia G6PD y anticuerpos dependientes de fármacos aril aminoalcohólicos indicativos de reactividad cruzada en pacientes con FBH, particularmente en pacientes expuestos crónicamente a infección por *P. falciparum*, que presenten una reacción hemolítica aguda masiva en ausencia de parasitemia elevada cuando se administra quinina o mefloquina como tratamiento preventivo o curativo para la malaria.

## Conclusiones

Este caso representa una forma no habitual de presentación de la enfermedad, que aunque no se sospecha usualmente, puede ocurrir. Este artículo es una alerta a los médicos que ejercen en áreas endémicas de malaria a permanecer atentos. Esta temible complicación puede ser la forma clínica de presentación de la malaria grave, particularmente en paciente expuestos crónicamente a infección por *Plasmodium falciparum*, que presenten una reacción hemolítica aguda masiva en ausencia de parasitemia elevada, cuando se administra quinina o mefloquina como tratamiento preventivo o curativo contra la malaria.

## Referencias bibliográficas

1. Bansal A, Pangtey G, Gupta A. Black water fever: secondary to dual infection with *P. falciparum* and *P. vivax*. JMSCR. 2019 [Acceso 06/01/2021];07(04):1117-9. Disponible en: <https://jmscr.igmpublication.org/v7-i4/183%20jmscr.pdf>
2. Van-Nooten A, Menéndez Capote RL, Pomier Suárez O. Signos de alarma en pacientes con paludismo importado por *Plasmodium falciparum*. Rev Cubana Med Trop. 2021 [Acceso 06/01/2021];73(1):604. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602021000100012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000100012)
3. Ortega Medina S, Monteagudo Díaz S, Castro Bruzón Y, Reyes Rodríguez I. Paludismo por *Plasmodium falciparum*. Presentación de un caso importado. Medisur. 2018 [Acceso 06/01/2021];16(3):464-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000300013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000300013)
4. Huggan PJ, Hin Ng C, Ho J, Pin Valentine Lin RT, Chavatte JM. A case of blackwater fever with persistent *Plasmodium falciparum* parasitaemia detected by PCR after artemether–lumefantrine treatment. Malar J. 2018 [Acceso 06/01/2021];17(35):1-8. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2180-1>
5. Lobela Bumba D, Yakusu Issa I, Wembolua Shinga B, Kampunzu M, Bokungu Isongibi G, et al. Post-Quinine Bilious Hemoglobin Fever in an 8-Year-Old Child Monitored for Severe Malaria at the Yalosase Health Center, Isangi, DR Congo. Advances in Infectious Diseases. 2021 [Acceso 06/02/2021];11(01):1-5. Disponible en: [https://www.scirp.org/pdf/aid\\_2021012916205217.pdf](https://www.scirp.org/pdf/aid_2021012916205217.pdf)

6. Mahamadou D, Hassane DM, Zeinabou MTM, Aboubacar I, Osseini A. A report of four cases blackwater fever after quinine treatment at zinde national hospital Niger republic. Case Rep Infect Dis. 2019 [Acceso 06/02/2021]:[aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732635/>
7. Madhuri MS, Elavarasan K, Benjamin VP, Sridhar MS, Natarajan S. Falciparum malaria complicated by blackwater fever. J Clin Sci Res. 2018 [Acceso 06/02/2021];7(4):187-8. Disponible en: <https://www.jcsr.co.in/article.asp?issn=2277-5706;year=2018;volume=7;issue=4;spage=187;epage=188;aulast=Madhuri>
8. Bodi JM, Nsibu CN, Hirayama K. Immunogenetic Mechanisms of Black Water Fever: Article Review. Gene Technol. 2021 [Acceso 02/03/2021];10(161):1-8. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/immunogenetic-mechanisms-of-black-water-fever-article-review.pdf>

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **Contribuciones de los autores**

Conceptualización: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Curación de datos: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Análisis formal: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Adquisición de fondos: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Investigación: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Metodología: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Administración de proyecto: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Recursos: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Software: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Supervisión: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Validación: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Visualización: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Redacción del borrador original: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.

Redacción, revisión y edición: José Miguel Rodríguez Perón, Mario Miguel Rodríguez Izquierdo.