

Ictericia y hepatopatía en el paciente con malaria

Jaundice and hepatopathy in patients with malaria

Ana del Mar Cortina¹, Alberto Tobón²

Resumen

La ictericia es un hallazgo frecuente en el paciente con malaria. Según la Organización Mundial de la Salud, se considera un signo de peligro cuando se acompaña de aumento importante de las bilirrubinas y comúnmente se relaciona con disfunción hepática y lesión de otros sistemas. La lesión hepática en estos pacientes es frecuente, está asociada a otras complicaciones, y es reversible si se identifica y se trata a tiempo. Con este trabajo se pretende revisar el valor semiológico de la ictericia como indicador de malaria complicada, explicar su patogénesis y los mecanismos de daño hepático; además, hacer un enfoque del paciente con hepatopatía palúdica, diferenciando la disfunción hepática de la falla y la encefalopatía hepáticas.

Palabras clave: ictericia, malaria complicada, hepatopatía, disfunción hepática, falla hepática.

Abstract

Jaundice is a common finding in malaria patients. According to the World Health Organization, it is considered a sign of danger when accompanied by an important increase of bili-

rubin and it is frequently related to hepatic dysfunction and injury to other organs. Liver injury in these patients is common and it is associated with other complications. If it is identified and treated early, it is reversible.

This paper reviews the semiological value of jaundice as an indicator of complicated malaria; it explains its pathogenesis and the mechanisms of liver damage. It also focuses on the patient with hepatopathy, distinguishing hepatic dysfunction, hepatic failure and hepatic encephalopathy.

Key words: Jaundice, complicated malaria, hepatopathy, hepatic dysfunction, hepatic failure.

Introducción

La asociación de ictericia con lesión hepática en el paludismo o malaria se reconoció en las descripciones clínicas que aparecieron hace 100 años, cuando recién se había descubierto el hematozooario que produce la enfermedad; los médicos de la época referían que en estos pacientes "[...] el hígado se encuentra sensiblemente aumentado de volumen; espontáneamente se tor-

Correspondencia:

Alberto Tobón C., Grupo de Malaria, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Calle 62 N° 52-59, laboratorio 610, Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 219-6487
Dirección electrónica: albertobon@guajiros.udea.edu.co y malaria@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: 20/04/2010; Aceptado: 22/10/2010

-
- 1 Médica, investigadora; Grupo de Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
 - 2 Médico, máster en ciencias en Epidemiología; investigador asociado, Grupo de Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

na, si no doloroso, pesado y sensible a la presión [...] aparece ictericia incompleta, limitada a las conjuntivas, se acusa sobre todo por la aparición precoz y rápida de cierto tinte subictérico que es la máscara del paludismo colonial... de origen mixto hepato-hematógeno" ⁽¹⁾.

Sin embargo, sólo hasta 1948 se conoció la infección del hepatocito y el proceso de maduración del plasmodio en su interior, lo que permitió la comprensión de su ciclo hepático ⁽²⁾.

A pesar de la antigüedad de estos conceptos, el conocimiento actual sobre la lesión hepática en el paludismo es limitado y falta claridad en las definiciones empleadas. Los estudios publicados utilizan las expresiones "falla hepática", "disfunción hepática", "hepatitis palúdica" e "ictericia palúdica", muchas veces con el mismo sentido, lo cual produce confusión. A esto se suma que la complicación hepática como tal no aparece descrita entre los criterios de gravedad palúdica de uso mundial, mientras que la ictericia se considera una complicación ⁽³⁾; incluso, en los textos clásicos se afirma que la falla hepática no se observa en la malaria ⁽⁴⁾ o que los signos de disfunción hepática son inusuales, a excepción de la ictericia o la alteración del metabolismo por los medicamentos antipalúdicos ⁽⁵⁾. Además, hay conceptos equivocados como la idea de atribuir la ictericia sólo a un proceso hemolítico y relacionar el daño hepático por malaria sólo con las infecciones por *Plasmodium falciparum*.

En los últimos años se han publicado importantes hallazgos sobre los mecanismos de daño hepático en la malaria, el papel de la hiperbilirrubinemia en la respuesta del huésped y los mecanismos de protección hepática, pero aún es poco conocida la patogénesis de la lesión hepática y resulta poco comprensible que, siendo éste el primer sitio de invasión y replicación del plasmodio, el daño tisular sea poco evidente.

Con esta revisión nos proponemos interpretar el significado clínico de la ictericia, conocer su papel

como signo de peligro en el paciente con malaria y dar una mirada general a los aspectos clínicos y diagnósticos de la hepatopatía palúdica.

Malaria grave o complicada

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como malaria complicada la presencia en sangre de formas asexuadas de *P. falciparum*, acompañada de hallazgos clínicos o de laboratorio que no sean explicados por otra causa ⁽⁶⁾; sin embargo, la malaria complicada también es causada frecuentemente por *Plasmodium vivax* ⁽⁷⁻¹¹⁾ y, recientemente, se han informado complicaciones y muertes por *Plasmodium knowlesi* ⁽¹²⁾.

Aunque *P. falciparum* ocupa el primer lugar en el mundo en frecuencia de casos, complicaciones y muertes, en algunas regiones del mundo predomina *P. vivax*, como en Colombia, donde es responsable de 75% de los casos de malaria y donde se han reportado distintas complicaciones por esta especie ^(13,14).

Las complicaciones más frecuentemente descritas en malaria se relacionan con daño al sistema nervioso (malaria cerebral) ⁽¹⁵⁾, respiratorio (síndrome de dificultad respiratoria aguda y edema pulmonar) ⁽¹⁶⁾, renal (falla renal aguda) ⁽¹⁴⁾ o hematopoyético (anemia y trombocitopenia grave, coagulación intravascular diseminada e hiperparasitemia); la acidosis metabólica, la hipoglucemia, el infarto esplénico y la falla hepática resultan de complicaciones sistémicas importantes, pero se informan menos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Las complicaciones hepáticas se han descrito con mayor frecuencia en infecciones por *P. falciparum*, pero también se presentan en pacientes con infección por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* ^(7-11,20). En Colombia se reportó que en 291 pacientes con malaria de varios hospitales, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: la lesión hepática (ictericia, 47%, hepatomegalia, 35%) y que la complicación hepática presentó una prevalencia general de 12%, (11% por *P. falciparum*,

9% por *P. vivax* y 21% en infección mixta) ⁽¹³⁾. En otro estudio realizado en dos regiones endémicas se encontró que 84% de los pacientes con malaria grave por *P. falciparum*, presentaron complicación única; las más frecuentes fueron hiperparasitemia (40%) y falla hepática (36%). En 16% de los casos se presentó más de una complicación, y la falla hepática fue la que más se acompañó de otras complicaciones ⁽²¹⁾.

Se ha descrito que la malaria puede evolucionar a enfermedad grave acompañada de signos de peligro, como ictericia, tos, disnea, taquipnea, cianosis, hiperemesis, hiperpirexia, hemorragias y alteraciones neurológicas. La ictericia es una manifestación común en la malaria complicada, con una incidencia de 3% a 60% de los casos, variabilidad que se ha asociado con la especie de plasmodio y la época del año ^(22,23); dicho signo se ha relacionado con daño hepático, daño renal y con mayor riesgo de muerte temprana en niños con la enfermedad ⁽²⁴⁾.

Ictericia en el paciente con malaria

La ictericia, coloración amarillenta de los tejidos, se explica en la malaria por la hiperbilirrubinemia sérica y, generalmente, es un signo de lesión hepática o, con menor frecuencia, de hemólisis ⁽²⁵⁾. La bilirrubina, producto de la degradación de la hemoglobina, debe pasar por el hígado para conjugarse y ser excretada; cuando su concentración en sangre es mayor de 3 mg/dl, se produce ictericia, independientemente de su origen. Las escleróticas son el mejor lugar para detectarla por su particular afinidad por la bilirrubina, seguida de la mucosa sublingual; por esta razón, se puede estimar por el examen físico el grado de elevación de la bilirrubina sérica ^(25,26).

Este signo es una de las manifestaciones más comunes en la malaria complicada, según la OMS ⁽²⁷⁾, con una incidencia mundial entre 10% y 45% ⁽²³⁾, más frecuente en adultos que en niños ⁽²⁸⁾. En el paciente icterico se ha descrito una serie de anomalías hepatocelulares que se manifiestan por alteración leve de las pruebas de función hepática hasta por falla hepática, y se ha empleado la

expresión "hepatitis palúdica" para describir la ictericia de origen hepatocelular ⁽²²⁾. La ictericia debida a hepatopatía palúdica afecta de 5% a 20% de los pacientes con malaria grave por *P. falciparum* ⁽²⁹⁾ y se considera un indicador directo de disfunción hepática porque la hemólisis, generalmente, no produce ictericia intensa ^(22,30). En malaria por *P. vivax* se ha encontrado este signo con menor frecuencia (hasta 9%), aunque también asociado con gravedad ^(13,30).

La ictericia se considera un indicador de gravedad palúdica porque se ha asociado con mayor incidencia de complicaciones ⁽³¹⁾; es criterio de gravedad cuando se acompaña de aumento importante de las bilirrubinas (bilirrubina total mayor de 3,0 mg/dl) ^(17,27) y se ha asociado con mayor riesgo de muerte ⁽³²⁾. En Vietnam, se observó que la frecuencia de ictericia en adultos con malaria que tenían falla renal aguda fue de 63%, comparado con 20% en quienes no desarrollaron falla renal aguda ⁽³³⁾. En Dubai, en pacientes con malaria por *P. falciparum*, se informó mayor tasa de mortalidad en quienes presentaban ictericia (17% Vs. 5%), y mayor incidencia de trombocitopenia (92% Vs. 65%) y anemia (71% Vs. 25%) en los pacientes con ictericia y disfunción hepática, en comparación con aquellos que tenían niveles de bilirrubina y función hepática normales ⁽³¹⁾. En Colombia, se encontró mayor riesgo de padecer malaria complicada en los pacientes que presentaron ictericia, en comparación con los que no presentaron el signo (OR=4,6; IC 95% 2,1-9,9) ⁽³⁴⁾.

Por todo lo anterior, en el paciente palúdico con ictericia debe descartarse disfunción hepática o renal concomitante, además de vigilar otras complicaciones, como trombocitopenia, anemia y malaria cerebral, que con frecuencia acompañan este hallazgo semiológico ⁽³²⁾.

Patogénesis de la lesión hepática en malaria

El hígado juega un papel importante en el ciclo de vida de *Plasmodium*, spp. tanto en la fase preeritrocítica como en la eritrocítica. Después de la picadura del mosquito *Anopheles*, la forma invasiva de *Plasmodium* spp., conocida como es-

porozoíto, alcanza la circulación portal y, al parecer, con el paso previo por las células de Kupffer, traspasa varios hepatocitos y permanece en uno de ellos ⁽³⁵⁾; una vez en el interior del hepatocito, se produce la esquizogonia tisular que consiste en la maduración del esporozoíto a esquizonte hepático, un ciclo clínicamente silente que dura entre 6 y 15 días, y que termina con la ruptura del hepatocito cuando se liberan cientos a miles de merozoítos a la circulación sanguínea para invadir glóbulos rojos e iniciar la fase eritrocítica. *Plasmodium vivax* y *P. ovale* presentan un estadio hepático latente conocido como hipnozoíto, el cual puede reactivarse días a meses más tarde después de la primera infección ⁽²²⁾.

Se supone que los esporozoítos, en su paso e invasión de los hepatocitos, y el proceso de maduración y ruptura de esquizontes, originan cambios patológicos que contribuyen al daño tisular y a la disfunción hepática, pero los mecanismos de patogénesis subyacentes a la lesión hepática son poco conocidos en el humano ⁽³⁶⁾. Uno de estos mecanismos es la apoptosis, proceso que se activa en las células mononucleares y en los eritrocitos en infecciones por *P. falciparum*, el cual se ha evidenciado, además, en hepatocitos mediante modelos animales.

Se ha establecido que el proceso de liberación de merozoítos de *P. berghei* de la vacuola del hepatocito, está mediado por la activación de proteasas de cisteína, al parecer de origen parasitario, que inducen la muerte celular ⁽³⁷⁾. Además del daño causado por las formas hepáticas del plasmodio, las formas eritrocíticas inducen estrés por oxidación, implicado en la muerte celular. En ratones infectados con *P. yoelii* se ha demostrado la inducción de estrés por oxidación que conduce a la apoptosis de hepatocitos, proceso evidente por la disminución de la concentración de glutatión –indicador de alta producción de especies reactivas de oxígeno–, peroxidación lipídica y carbonilación de proteínas; además, se ha establecido que la magnitud de la oxidación de las proteínas y la peroxidación lipídica se correlacionan con la parasitemia ⁽³⁶⁾.

Mecanismos asociados con la ictericia

La aparición de ictericia en el paciente con malaria, se explica por los siguientes mecanismos:

1. Daño hepático: está implicado en la acumulación de bilirrubina conjugada y se explica por:

- **Citoadherencia y obstrucción vascular:** *Plasmodium falciparum* tiene la característica de formar protuberancias (*knobs*) en la superficie de los glóbulos rojos que permiten su adhesión a los receptores endoteliales de los sinusoides hepáticos ²⁴. Este mecanismo causa daño microvascular y obstrucción del flujo capilar. Los eritrocitos parasitados también tienen la propiedad de unirse a los no parasitados para formar agregados llamados rosetas que bloquean la microcirculación. Ambos fenómenos conducen a daño hepático secundario a la isquemia por cambios en la microcirculación y, también, son responsables de otras complicaciones que llevan a disfunción sistémica ⁽²²⁾.
- **Estrés por oxidación y apoptosis:** en el hígado, el plasmodio induce la generación de radicales hidroxilo, que lleva a estrés por oxidación y apoptosis ⁽³⁰⁾. Sin embargo, distintos estudios han encontrado poca o ninguna necrosis que pueda explicar un aumento acentuado de la bilirrubina ⁽³⁸⁾.
- **Colestasis:** es un proceso secundario a la alteración de la excreción biliar, debida a pérdida de microvellosidades en los canalículos biliares, bloqueo retículo-endotelial y alteración del flujo sanguíneo biliar en los sinusoides ^(22,38).
- **Endotoxemia:** se debe a infección sistémica ^(30,39).

2. Hemólisis: se produce hemólisis intravascular debida a la destrucción de los glóbulos rojos parasitados y no parasitados. *Plasmodium falciparum* puede invadir eritrocitos en todos los estadios, ocasionando su ruptura masiva para liberar merozoítos, lo que le permite producir altas parasitemias. Además de este proceso, contribuyen a la anemia y a la hiperbilirrubinemia la destrucción en el bazo

de glóbulos rojos parasitados y la hemólisis de los eritrocitos no parasitados ocasionada por la respuesta inmunológica ante complejos circulantes antígeno-anticuerpo que se adhieren en su superficie ⁽²⁴⁾.

Se ha calculado, con base en la parasitemia, que la hemólisis aporta hasta el 10% de la disminución total del hematocrito ⁽⁴⁰⁾; por ello, se considera que la ictericia debida a hemólisis es generalmente leve o moderada y se produce por la bilirrubina no conjugada, siendo cuestionado el papel del hígado en estos casos; es decir que la hemólisis por sí sola no podría ser causa de ictericia grave o de hiperbilirrubinemia conjugada ⁽²⁴⁾.

3. Otras explicaciones posibles:

- *Infecciones asociadas:* el cuadro clínico de ictericia y fiebre es común en otras infecciones que producen lesión hepática y que pueden presentarse simultáneamente con malaria como hepatitis viral, leptospirosis, rickettsiosis, fiebre tifoidea y fiebre amarilla, las cuales deben considerarse en el diagnóstico diferencial ⁽²⁶⁾. La enfermedad hepática crónica por virus de hepatitis B es un factor de riesgo para infección malárica grave, y su coexistencia lleva a mayor disfunción hepática ⁽²²⁾.
- *Coagulación intravascular diseminada:* es poco común, aunque se ha visto que puede contribuir a la disfunción hepatocelular vista en la malaria grave. La activación de la vía intrínseca de la coagulación con niveles reducidos de proteína C y antitrombina III, puede generar gangrena periférica y púrpura fulminante ⁽⁴¹⁾.
- *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):* aunque esta deficiencia puede ser un factor protector contra el desarrollo de malaria grave, la malaria *per se* y el uso de algunos antipalúdicos en pacientes con esta deficiencia, pueden precipitar una hemólisis masiva.
- *Medicamentos:* se ha reportado toxicidad hepática con varios medicamentos como la mefloquina, la cloroguanida, la amodiaquina y la combinación de sulfadoxina

y pirimetamina; este daño se ha establecido en pacientes que reciben profilaxis por largo tiempo ⁽²²⁾. A mediados del siglo XX se reconocía como causa de coloración amarilla de la piel y conjuntivas, el depósito en estos sitios de la atebрина, antipalúdico derivado de la acridina, sin que mediase un efecto hepatotóxico ⁽⁴²⁾.

Disfunción hepática palúdica

Los efectos hepáticos de la malaria, generalmente, se han descrito como leves e incluyen ictericia, hepatomegalia y alteraciones moderadas en los marcadores de la función hepática ^(20,27,43); pero, también, se ha encontrado aumento de la bilirrubina por encima de 10 mg/dl, de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanino amino-transferasa (ALT) por encima de 100 UI, y evidencia de necrosis hepática, que indican disfunción hepática grave ^(23,24,38). La inflamación del parénquima hepático casi nunca se ve ⁽²²⁾ y, por ello, el término hepatitis palúdica sólo se aplicaría en pocos casos.

Finalmente, están los casos con diagnóstico de falla hepática o insuficiencia hepática aguda, definición que exige distintos grados de encefalopatía, alteración en el factor V de coagulación y elevación de las bilirrubinas, según se clasifique como caso agudo, fulminante o subfulminante ⁽⁴⁴⁾.

Manifestaciones clínicas. Según lo anterior, proponemos emplear dos categorías en el diagnóstico de la afección hepática en malaria: la falla hepática aguda, que puede evolucionar hasta una encefalopatía hepática, y la disfunción hepática, caracterizada por manifestaciones leves de alteración funcional.

Esta clasificación corresponde a dos cuadros clínicos, el de tipo A, o enfermedad fulminante que se manifiesta con coma, ictericia importante, púrpura y falla renal ^(22,30), y la forma más leve o de tipo B, que ocurre con mayor frecuencia en el paciente palúdico y se caracteriza por fiebre, cefalea y vómito, y en ocasiones se acompaña de epigastralgia y hepatomegalia ^(22,26,30).

Hepatomegalia: el hígado se encuentra aumentado de tamaño en la fase aguda de la enfermedad ^(7,45), alteración que empieza a resolverse una vez iniciado el tratamiento palúdico. Dicho hallazgo suele ser más común en los niños y se presume que se debe a la carga de esporozoítos y a la hiperplasia de las células retículo-endoteliales ⁽⁴⁵⁾.

Encefalopatía hepática: es la alteración del estado mental por falla hepática. Se presenta con un cuadro clínico consistente en fiebre persistente, anemia, oliguria o anuria y hepatomegalia, acompañado de alteraciones del sensorio. Este trastorno se inicia, generalmente, con cambios en el patrón del sueño y puede variar desde formas leves, con alteraciones del comportamiento, hasta cambios en el estado de conciencia. En la malaria, los signos de falla hepática con encefalopatía hepática, tales como la asterixis, casi nunca se ven a menos que haya hepatitis viral concomitante ⁽²⁷⁾.

Falla hepática fulminante: es la encefalopatía producida por un daño hepático grave en las primeras ocho semanas que siguen a la presentación de los síntomas clínicos de lesión hepática, en un enfermo con un hígado previamente sano y con un carácter potencialmente reversible; comúnmente se debe a hepatitis viral o por medicamentos ⁽⁴⁴⁾.

La presentación clínica consiste en ictericia acompañada de alteraciones neuropsiquiátricas, que van desde inaparentes cambios en la conducta hasta estupor, delirio y coma; su tratamiento puede requerir trasplante hepático ⁽²⁹⁾.

En la malaria puede acompañarse de hepatomegalia y, en ocasiones, de esplenomegalia, con alteración menor de las enzimas AST y ALT (2 a 3 veces), tiempos de coagulación generalmente normales y trombocitopenia, mientras que, en la falla hepática fulminante viral, se aumentan hasta diez veces los valores normales de AST y ALT, los tiempos de coagulación se alteran y las plaquetas están normales ⁽³⁰⁾.

Las alteraciones del sensorio en el paciente con malaria pueden tener otras causas, incluyendo hipoxia, hipoglucemia, uremia e hiperbilirrubinemia ^(29,30).

Hallazgos de laboratorio. En las zonas endémicas el diagnóstico de malaria sigue realizándose mediante el examen de gota gruesa, método de referencia para confirmar la presencia de *Plasmodium* spp.; en su defecto, pueden emplearse pruebas rápidas para la detección de antígenos y pruebas diagnósticas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa ^(3,18). El estudio de la función hepática puede hacerse mediante medición sérica de bilirrubinas, transaminasas, albúmina, 5-nucleotidasa y γ -glutamyl-transpeptidasa.

Otras pruebas para apoyar el diagnóstico incluyen el tiempo de protrombina, el hemoleucograma con recuento de plaquetas, las pruebas de función renal y los gases arteriales; estas pruebas son necesarias en todos los pacientes en los que se sospeche hepatopatía, para descartar otras enfermedades y determinar el pronóstico ^(22,25,26,30,31,38,46,47).

La bilirrubina sérica no conjugada se encuentra frecuentemente elevada y puede asociarse con hemólisis intravascular que se evidencia por hemoglobinemia y hemoglobinuria ⁽²²⁾. Los casos de malaria con bilirrubina sérica elevada por encima de 3 mg/dl, con predominio de la fracción conjugada, se consideran el resultado de hepatopatía ⁽³¹⁾, aunque en la malaria complicada también es usual que se eleve la bilirrubina no conjugada por la hemólisis masiva y la falla renal concomitante ^(23,24,30).

Las enzimas hepáticas AST y ALT pueden estar elevadas tres veces o más sobre los valores normales, aunque muy rara vez superan los 200 U/ml en sangre, dato que se usa para el diagnóstico diferencial con la hepatitis viral. Este incremento debe evidenciarse en dos muestras diferentes con un intervalo de 24 horas ^(23,26,30). La albúmina sérica baja y con tendencia a la disminución es un indicador de disfunción hepática, mientras que la 5-nucleotidasa y la γ -glutamyl-transpeptidasa se encuentran aumentadas ⁽²⁷⁾.

En los pacientes con malaria por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* se han observado desde incremen-

tos moderados hasta cifras muy elevadas en la bilirrubina directa e indirecta, AST, ALT y fosfatasa alcalina, y disminución de la albúmina; estas alteraciones se resuelven en poco tiempo: siete días para las bilirrubinas y tres semanas para las transaminasas y fosfatasa (20).

El tiempo de protrombina es usualmente normal, incluso en los pacientes con importante elevación de enzimas; este hallazgo permite descartar el diagnóstico de falla hepática fulminante de origen viral, en la cual se encuentra prolongado el tiempo de protrombina asociado a la hepatomegalia (23,29).

Otros posibles hallazgos de laboratorio incluyen la anemia hemolítica intensa, la trombocitopenia y las pruebas de función renal alteradas por la hemoglobinuria; los gases arteriales pueden revelar hipoxia y acidosis, debido a la disfunción capilar endotelial. Se puede encontrar alteración de las pruebas de función renal si se ha iniciado una insuficiencia renal aguda, explicable por necrosis tubular inducida por la toxicidad de la bilirrubina para las células tubulares renales en presencia de hipoxia e hipovolemia (48).

El diagnóstico de hepatopatía por malaria se hace en pacientes que cumplan los siguientes criterios (22,30):

- demostración de la presencia de *Plasmodium* spp. en sangre;
- aumento de transaminasas (particularmente, ALT), por lo menos, tres veces por encima de los valores normales, en dos muestras consecutivas tomadas con un intervalo de 24 horas, con hiperbilirrubinemia conjugada o sin ella;
- hallazgos clínicos o serológicos que descarten hepatitis viral o debida a medicamentos, y
- respuesta clínica a antopalmídicos o signos de infección palúdica diseminada en la autopsia:

Imaginología. La ecografía detecta hepatomegalia con baja ecogenicidad, que puede acompañarse de esplenomegalia, y engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. No hay datos que sugieran que la tomografía computadorizada o la resonancia magnética difieran en casos con

hepatopatía palúdica o sin ella; por lo tanto, no son exámenes de rutina en estos pacientes (22).

Cambios histológicos. En la fase aguda de la infección palúdica, el hígado se encuentra aumentado de tamaño y puede pesar más de 2,5 kg. Se observa congestivo y con pigmento palúdico (hemozoína), con exudado en los hepatocitos, cambios en el retículo endoplásmico y las mitocondrias, y pérdida de microvellosidades en el polo sinusoidal (22,30). Las células de Kupffer están hipertrofiadas y contienen hemozoína, los sinusoides están dilatados y el sistema porta muestra infiltración crónica de células inflamatorias; los parásitos rara vez se pueden ver.

Otros cambios morfológicos incluyen esteatosis, necrosis focal de hepatocitos y acumulación de histiocitos que forman lesiones granulomatosas inespecíficas (22,24). El daño observado en la membrana canalicular puede ser responsable de la difusión pasiva de bilirrubina conjugada (22). Varios reportes coinciden en que el cambio histopatológico predominante es la respuesta del sistema retículo-endotelial, como la hiperplasia de las células de Kupffer, pigmento palúdico y congestión (22,24,30); además, la muerte de hepatocitos se ha encontrado como indicadora de daño hepático (24,37).

Terapéutica

La ictericia no requiere tratamiento específico; es esencial asegurar una adecuada reanimación con líquidos intravenosos para alcanzar un apropiado volumen circulatorio y prevenir el síndrome hepatorenal (41). La disfunción hepática es reversible en todos los pacientes, quienes responden adecuadamente al tratamiento antipalúdico (22,30).

Como primera línea de tratamiento se recomienda el artesunato por vía intravenosa, el cual no requiere ajuste de la dosis si hay alteración de la función hepática. La dosis recomendada por la OMS es de 2,4 mg/kg, disueltos en 5 ml de dextrosa en agua destilada al 5%, previa reconstitución del medicamento en polvo en 1 ml de bicarbonato de sodio, para ser aplicado por vía intravenosa o intramuscular; se continúa la

misma dosis a las 12 y 24 horas, para seguir con una dosis diaria hasta cuando se pueda pasar a la vía oral, cuando se continúa con un esquema completo de terapia combinada con derivados de la artemisinina ⁽³⁾. Cuando no es posible la administración intravenosa, se puede usar artesunato rectal o quinina, artesunato o artemeter intramuscular.

La quinina es una segunda alternativa; debe suministrarse por vía intravenosa, a una dosis inicial de 20 mg/kg de clorhidrato de quinina, disuelta en 300 a 500 ml de dextrosa en agua destilada al 5% o al 10%, en proporción de 5 a 10 ml/kg (máximo, 500 ml); se debe continuar con 10 mg/kg cada 8 horas en una infusión igual y ajustarse a una tercera parte de la dosis en caso de daño hepático. Se pasa a 10 mg/kg de sulfato de quinina cada 8 horas por vía oral, una vez se supere la urgencia, hasta completar siete días. Si se comprueba daño hepático, se debe reducir la dosis de mantenimiento a 3,3 a 5 mg/kg cada 8 horas ⁽⁶⁾. En todo caso, se recomienda consultar los esquemas terapéuticos indicados en las guías de atención de cada país.

El paciente se recupera más rápidamente de la ictericia que de la hepatopatía, la cual generalmente se resuelve ante la ausencia de fiebre y parásitos en sangre, y los valores de bilirrubina se normalizan alrededor de 72 horas después de iniciado el tratamiento. En los que han sido tratados correctamente, no se han encontrado signos de daño hepático residual hasta por ocho meses de seguimiento ⁽²²⁾. En caso de que exista encefalopatía hepática, debe manejarse como malaria complicada. Es muy importante descartar una falla hepática fulminante, la cual requiere trasplante hepático urgente.

Conclusiones

La ictericia es una de las manifestaciones más comunes en el paciente con malaria; se considera un signo de peligro cuando se acompaña de elevación importante de las bilirrubinas y, aun-

que, por lo general, se explica por lesión hepática, deben tenerse en cuenta otras causas, como infecciones asociadas o hemólisis, entre otras. Este signo, generalmente, indica disfunción hepática con mayor riesgo de complicaciones de la malaria y, ante su presencia, es obligatorio buscar alteración de otros órganos.

La encefalopatía hepática y la falla hepática fulminante son complicaciones raras en la malaria; su presentación requiere atención hospitalaria urgente.

Los hallazgos de laboratorio son de gran valor diagnóstico en el paciente con ictericia y fiebre; las imágenes tienen menor utilidad.

La ictericia no requiere tratamiento específico; se resuelve en la medida en que se trate la enfermedad de base. La disfunción hepática es reversible en todos los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento antipalúdico. El tratamiento de elección en caso de malaria grave es el artesunato por vía parenteral.

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.

Bibliografía

1. Grall C, Marchoux E. Paludisme. 1 ed. Paris: Editorial J.B. Bailliére et Fils ; 1910.
2. Hawking F, Perry WL, Thurston JP. Tissue forms of a malaria parasite, *Plasmodium cynomolgi*. Lancet. 1948;1:789-9.
3. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Harinasuta T, Bunnang D. Malaria, principles and practice of malaria. First edition. Edinburg: Churchill Livingstone; 1988.
5. Warrell DA. Clinical features on malaria. Fourth edition. London: Arnold Publishers; 2002.

6. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2006.
7. Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. Emerg Infect Dis. 2005;11:132-4.
8. Baird KJ. Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. Trends Parasitol. 2007;23:533-9.
9. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: A prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med. 2008;5:e127.
10. Rogerson S, Carter R. Severe *vivax* malaria: newly recognized or re-discovered? PLoS Medicine. 2008;5:875-7.
11. Lomar A, Vidal J, Lomar F, Valente C, Janot-de Matos G, Boulos M. Acute respiratory distress syndrome due to *vivax* malaria: case report and literature review. Braz J Infect Dis. 2005;9:425-30.
12. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PC, et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infections. Clin Infect Dis. 2009;49:852-60.
13. González L, Guzmán M, Carmona J, Lopera T, Blair S. Características clínico-epidemiológicas de 291 pacientes hospitalizados por malaria en Medellín (Colombia). Acta Med Colomb. 2000;25:163-9.
14. Giraldo C, Blair S. Complicaciones renales en la malaria. Acta Med Colomb. 2004;29:328-36.
15. Zapata CH, Blair S. Malaria cerebral. Iatreia. 2003;16:202-16.
16. Giraldo C, Tobón A, Blair S. Complicaciones pulmonares en malaria. Infectio. 2005;8:279-92.
17. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. Crit Care. 2003;7:315-23.
18. Suh N, Kain CK, Keystone JS. Malaria. Can Med Assoc J. 2004;170(11):1693-702.
19. Bonnard P, Guidard-Schmid JB, Develoux M, Rozenbaum W, Pialoux G. Splenic infarction during acute malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005;99:82-6.
20. Tangpukdee N, Thanachartwet V, Krudsood S, Luplertlop N, Pornpininworakij K, Chalermrut K, et al. Minor liver profile dysfunctions in *Plasmodium vivax*, *P. malaria* and *P. ovale* patients and normalization after treatment. Korean J Parasitol. 2006;44:295-302.
21. 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;19:339-55.
22. Anand AC, Puri P. Jaundice in malaria. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1322-32.
23. Mishra SK, Mohapatra S, Mohanty S. Jaundice in *falciparum* malaria. J Indian Acad Clin Med. 2003;4:12-3.
24. Kochar DK, Singh P, Agarwal P, Kochar SK, Pokharna R, Sareen PK. Malarial hepatitis. J Assoc Physicians India. 2003;51:1069-72.
25. Fauci AS, Kasper D, Channing W, Longo D, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Seventeenth Edition. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008.
26. do Amaral CN, de Albuquerque YD, das Neves Pinto AY, de Souza JM. Importance of clinical and laboratory profiles for the differential diagnosis of malaria and acute viral hepatitis. J Pediatr (Rio Janeiro). 2003;79:429-34.
27. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94(Suppl.1):S1-90.
28. Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, Mishra S, Price R, Tjitra E, et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. Clin Infect Dis. 2008;47(2):151-7.
29. Devarbhavi H, Alvares JF, Kumar KS. Severe *falciparum* malaria simulating fulminant hepatic failure. Mayo Clin Proc. 2005;80:355-8.
30. Bhalla A, Suri V, Singh V. Malarial hepatopathy. J Postgrad Med. 2006;52:315-20.
31. Abro AH, Ustadi AM, Abro HA, Abdou AS, Younis NJ, Akaila SI. Jaundice with hepatic dysfunction in *P. falciparum* malaria. J Coll Physicians Surg Pak. 2009;19:363-6.
32. Mishra SK, Mohanty S, Satpathy SK, Mohapatra DN. Cerebral malaria in adults: A description of 526 cases admitted to Ispat General Hospital in Rourkela, India. Ann Trop Med Parasitol. 2007;101:187-93.
33. Trang TT, Phu NH, Vinh H, Hien TT, Cuong BM, Chau TT, et al. Acute renal failure in patients with severe *falciparum* malaria. Clin Infect Dis. 1992;15:874-80.
34. Tobón C, Giraldo C, Piñeros JG, Arboleda M, Blair S, Carmona J. Epidemiología de la malaria *falciparum* complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. Rev Bras Epidemiol. 2006;9:283-96.
35. Frevert U, Usynin I, Baer K, Klotz C. Nomadic or sessile: Can Kupffer cells function as portals for malaria sporozoites to the liver? Cell Microbiol. 2006;8:1537-46.
36. Guha M, Kumar S, Choubey V, Maity P, Bandyopadhyay U. Apoptosis in liver during malaria: Role of oxidative stress and implication of mitochondrial pathway. Faseb J. 2006;20:1224-6.
37. Sturm A, Heussler V. Live and let die: Manipulation of host hepatocytes by exoerythrocytic *Plasmodium* parasites. Med Microbiol Immunol. 2007;196:127-33.
38. Kochar DK, Sirohi P, Kochar A. Acute hepatitis in malaria. J Gastroenterol Hepatol. 2006;2:36-8.
39. Aung Z, Khin U, Myo T. Endotoxaemia in complicated *falciparum* malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1988;82:513-4.
40. Llanos C, Flórez M, Arévalo-Herrera M, Herrera S. Mecanismos de generación de anemia en malaria. Colombia Med. 2004;35:205-14.
41. Tillyard A. Severe malaria and intensive care. Curr Anaesth Crit Care. 2004;15:185-97.
42. Lasheras JA. Los últimos años de la epidemia palúdica en la zona del protectorado de España en Marruecos. Madrid, España: Instituto de Estudios Africanos; 1955.
43. Cook GC. Malaria in the liver. Postgrad Med J. 1994;70:780-4.
44. Infante VM. Insuficiencia hepática aguda. Revista Cubana de Medicina Militar. 2001;30(Supl):63-70.
45. Sowunmi A. Hepatomegaly in acute *falciparum* malaria in children. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996;90:540-2.
46. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem. 2000;46:2027-49.
47. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem. 2000;46:2050-68.
48. Baum M, Stirling GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. Br Med J. 1969;2:229-31.