

Malaria complicada con sospecha de *Blackwater fever*: presentación de dos casos

Complicated malaria with suspected Blackwater fever: presentation of two cases

Sara Guillén Martín,* Beatriz Sánchez Moreno,† Celia Alcántara Rey,‡
Marina Pons Espinal,§ Victoria Fumadó Pérez,¶ Milagros García López Hortelano||

* Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe (HUG). Ciber de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid, España.

† Servicio de Pediatría. HUG.

‡ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Deu (HUSJD). Barcelona, España.

§ Servicio de Enfermedades Infecciosas e Importadas. Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) de Enfermedades Tropicales Importadas. HUSJD. Departamento de Salud Materno-Infantil. Instituto de Salud Global. Barcelona, España.

¶ Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. CSUR de Enfermedades Tropicales Importadas. CIBERINFEC. HULP.

RESUMEN

La fiebre de aguas negras es una complicación grave de la malaria caracterizada por hemólisis intravascular masiva, la cual produce hemoglobinuria, anemia y, en algunas ocasiones, daño renal agudo. Su fisiopatología no ha sido bien descrita. Presentamos dos casos de fiebre de las aguas negras en dos niños con malaria por *Plasmodium falciparum* tratados con derivados de artemisinina. Se destaca la importancia del diagnóstico de la fiebre de las aguas negras como complicación en niños con malaria, haciendo el diagnóstico diferencial con otras posibles causas que produzcan hemoglobinuria.

Palabras clave: hemoglobinuria, malaria, fiebre de aguas negras.

ABSTRACT

Blackwater fever is a serious complication of malaria characterized by massive intravascular haemolysis, which leads to haemoglobinuria, anaemia, and, in some cases, acute kidney injury. Its pathophysiology is not well understood. We present two cases of blackwater fever in two children with Plasmodium falciparum malaria treated with artemisinin-based therapies. We emphasize the importance of diagnosing blackwater fever as a complication in children with malaria, making the differential diagnosis with other causes of haemoglobinuria.

Keywords: haemoglobinuria, malaria, Blackwater fever.

Abreviaturas:

BWF = *Blackwater fever* (fiebre de aguas negras)

DAT = test de antiglobulina directo

G6PD = glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

PADH = hemólisis retardada post-artesunato

PCR = reacción en cadena de polimerasa

UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

INTRODUCCIÓN

La fiebre de aguas negras (*Blackwater fever*) es una complicación grave de la malaria caracterizada por hemólisis intravascular masiva, la cual produce

una hemoglobinuria (causante del color oscuro en la orina), anemia y en algunas ocasiones genera daño renal agudo. Ocurre con mayor frecuencia en niños y en personas parcialmente inmunes.

Se suele producir principalmente por malaria por *Plasmodium falciparum*, aunque también han sido implicados otros tipos de *Plasmodium*. No se ha asociado a la gravedad de la malaria y es independiente del nivel de parasitemia. Al inicio se describió en relación con el tratamiento con quinina, aunque también se produce con otros antimaláricos, incluyendo los derivados de artemisinina. Se ha descrito el

Citar como: Guillén MS, Sánchez MB, Alcántara RC, Pons EM, Fumadó PV, García LHM. Malaria complicada con sospecha de *Blackwater fever*: presentación de dos casos. Rev Latin Infect Pediatr. 2026; 39 (1): 5-9. <https://dx.doi.org/10.35366/123451>

Recibido: 07-01-2026. Aceptado: 28-01-2026.



déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) como *trigger* de esta complicación. Se ha relacionado también con la presencia de otras infecciones virales y bacterianas. Hasta el momento su fisiopatología no ha sido bien descrita.¹

Presentamos dos casos clínicos de malaria con *Blackwater fever* (BWF), atendidos en dos hospitales diferentes de dos comunidades españolas distintas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Se trata de un niño de seis años, previamente sano y sin antecedentes de interés, que acudió al servicio de urgencias en situación de choque clínico. Había regresado recientemente de un viaje a Senegal sin haber recibido profilaxis antimalárica.

A su llegada presentaba fiebre, mal estado general, obnubilación y taquicardia. En la exploración física destacaban hepatomegalia y esplenomegalia palpables. Las pruebas analíticas revelaron anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulopatía, elevación de reactantes de fase aguda y datos de daño renal agudo. El frotis sanguíneo evidenció trofozoítos compatibles con *Plasmodium falciparum* con una parasitemia del 25%, en el contexto de malaria grave con fallo multiorgánico.

Precisó ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), donde se inició tratamiento con artesunato intravenoso durante 48 horas, logrando un rápido aclaramiento de la parasitemia. Posteriormente completó tres días de dihidroartemisinina-piperaquina oral. Recibió también antibioterapia inicial (cefotaxima y luego amoxicilina-ácido clavulánico), con resultados negativos para coinfecciones. El manejo incluyó múltiples transfusiones y soporte hídrico, sin necesidad de fármacos vasoactivos. A lo largo de la primera semana presentó mejoría clínica progresiva, aunque persistía fiebre intermitente, especialmente a partir del quinto día.

En el octavo día, el paciente inició clínica de astenia, dolor abdominal y orina oscura, además de presentar palidez llamativa a la exploración física. La analítica mostró anemia hemolítica grave, sin elevación de reactantes de fase aguda y sin parasitemia detectable. El análisis de orina mostró hemoglobinuria y proteinuria. El hemograma evidenció una caída progresiva de la hemoglobina hasta 5.1 g/dL, por lo que requirió transfusiones de concentrados de hematíes. Este empeoramiento se acompañó de

aumento de los signos de hemólisis. Se realizó test de antiglobulina directa (DAT, por sus siglas en inglés), que fue positivo, pero el eluido resultó negativo. Se realizó el estudio de déficit de G6PD, siendo negativo.

Ante el empeoramiento clínico, el paciente requirió un segundo ingreso a la UCIP, donde se inició tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg/día, junto con soporte transfusional y manejo clínico estrecho. La respuesta fue rápida, con resolución inmediata de la fiebre y mejoría analítica significativa.

Fue dado de alta con seguimiento por infectología, hematología y nefrología. Mantuvo una pauta descendente de corticoides durante dos meses, ya que la sospecha de anemia hemolítica autoinmune no pudo descartarse de forma definitiva. La evolución fue excelente.

Caso 2

Paciente varón de siete años, ingresó a urgencias por dolor abdominal, vómitos, rinorrea, tos y fiebre de 38.6 °C de 24 horas de evolución. Había viajado previamente a Costa de Marfil. Se recomendó profilaxis previa al viaje, que tomó de forma irregular.

A su llegada a urgencias, en la exploración física, presentaba adecuado estado general, con dolor a la palpación en hipocondrio derecho. Se realizó analítica sanguínea, en la que se observó trombopenia, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia y lactato deshidrogenasa elevada. El frotis sanguíneo evidenció trofozoítos compatibles con *Plasmodium spp*, con una parasitemia del 5%.

Precisó ingreso en planta de hospitalización, donde se inició tratamiento con dihidroartemisinina-piperaquina oral durante tres días. Tras el inicio del tratamiento, persistió la fiebre durante el primer día de ingreso; posteriormente permaneció afebril. Además, el primer día de ingreso comenzó con orinas oscuras, objetivando en el análisis de orina hemoglobinuria y leve proteinuria (*Figura 1*). Se inició sueroterapia a necesidades basales, con aclaramiento posterior de la orina.

Se solicitó control analítico a las 48 horas del inicio del tratamiento, con persistencia de la trombopenia, hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia, y con disminución de la hemoglobina (10.6 g/dL). La función renal fue siempre normal. En el estudio de extensión periférica a las 48 horas de iniciar tratamiento antimalárico, no se observaron trofozoítos. Se realizó estudio de déficit de G6PD, que fue negativo.



Figura 1: Muestra de orina con hemoglobinuria (caso 2).

Fue dado de alta con seguimiento por infectología. A las dos semanas se observó recuperación de la trombopenia, pero persistió la anemia, por lo que se indicó tratamiento con hierro oral durante dos meses, con resultado positivo de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de *Plasmodium falciparum*.

Se mantuvo asintomático, y a los tres meses del ingreso se obtuvo la normalización de la hemoglobina y la negativización de la PCR de *Plasmodium falciparum*.

DISCUSIÓN

Presentamos dos casos de BWF relacionados con malaria por *Plasmodium falciparum*. Estos casos muestran distintos grados de afectación de esta complicación.

Epidemiología

La BWF es una complicación de la malaria que se ha observado sobre todo en niños (75.7%) y adultos (15.3%) autóctonos, en contraste con la idea que se tenía de que los pacientes con esta complicación eran típicamente expatriados.¹ Las series más amplias publicadas son de niños procedentes del

Congo y Uganda.^{2,3} Los dos casos presentados son niños que han viajado por primera vez a países de África subsahariana (Senegal y Costa de Marfil) y que no recibieron profilaxis para malaria o la tomaron de forma errática.

Etiología

Como en nuestros dos casos posibles de BWF, suele producirse debido a malaria por *Plasmodium falciparum*, aunque pueden estar implicados otros tipos de *Plasmodium*. En el primer caso, la parasitemia era elevada, de 25%, y en el otro paciente de 5% al inicio, destacando la literatura que esta complicación no depende de la gravedad de la enfermedad ni del grado de parasitemia.¹

La BWF fue inicialmente descrita en relación con el uso de quinina, pero posteriormente se ha asociado con otros antimaláricos, incluidos los derivados de artemisinina.¹ Además, en los ensayos clínicos AQUAMAT (*African Quinine Artesunate Malaria Trial*) y SEAQUAMAT (*Southeast Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*) realizados en niños y adultos africanos, se comparan artesunato intravenoso y quinina, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de la fiebre de aguas negras entre los dos fármacos.^{4,5} Nuestros dos casos habían recibido derivados de artemisinina previamente al desarrollo de la hemoglobinuria.

Se ha postulado que el déficit de G6PD podría actuar como factor precipitante de esta complicación. En niños con malaria grave, se ha descrito que el déficit de G6PD contribuiría a la anemia grave recurrente y a la BWF, posiblemente mediante el incremento de los inmunocomplejos circulantes.⁶ Sin embargo, en estudios comparativos entre niños que presentan esta complicación y aquellos que no la presentaban, no han encontrado diferencias significativas en la frecuencia del déficit de G6PD.^{2,3} En los dos casos se realizó estudio de déficit de G6PD, siendo este negativo.

Clínica

Los dos casos descritos presentaron esta complicación durante la evolución de la malaria (octavo y segundo día), tras recibir derivados de artemisinina; ambos comienzan con orinas oscuras que se analizan, con resultado del sistemático positivo para sangre, sin observar hematíes en el sedimento, lo que es compatible con hemoglobinuria.⁷

Se ha descrito que la fiebre persistente en una malaria con baja parasitemia se asocia a un alto índice de sospecha de complicaciones. En los casos descritos, especialmente en el primer caso, la fiebre persistente fue un signo guía clave, teniendo en cuenta que la parasitemia había descendido. En el segundo caso, tras el tratamiento la parasitemia persistía positiva, pero hay que indicar que la PCR detecta ácido desoxirribonucleico (ADN) parasitario y no distingue entre infección activa y ADN residual tras tratamiento, ni permite cuantificar la parasitemia para guiar decisiones terapéuticas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe centrar en tres entidades, con manifestaciones que pueden solaparse: hemólisis retardada post-artesunato (PADH, por sus siglas en inglés), anemia hemolítica inducida por fármacos y BWF.

La PADH generalmente aparece alrededor de las dos semanas, aunque puede manifestarse antes, tras la administración del artesunato, especialmente en pacientes con parasitemias elevadas. Suele cursar con descenso progresivo de hemoglobina y puede asociarse a fiebre. No existe una prueba diagnóstica específica. La fisiopatología de PADH es compleja, pero el mecanismo más probable es «*pitting*», en el cual los hematíes que portan parásitos muertos por la acción del artesunato son aclarados en el bazo. Después de este proceso los hematíes vuelven a la circulación, pero con un tamaño menor y alteración de su integridad, lo que resulta en un acortamiento de su vida media.⁸

La anemia hemolítica inducida por fármacos puede aparecer secundaria a algunos tratamientos. Habitualmente se asocia a test de antiglobulina directo positivo, aunque la confirmación requiere demostrar anticuerpos adheridos a la superficie eritrocitaria. En el primer caso, aunque el test de antiglobulina directo (DAT) fue positivo, el eluido resultó negativo, sin permitir confirmar el diagnóstico. La baja sensibilidad de esta técnica tampoco permite descartarlo por completo.

La BWF, clásicamente asociada a *P. falciparum*, suele aparecer en pacientes con parasitemias iniciales altas y se caracteriza por hemoglobinuria marcada, fiebre persistente, anemia hemolítica severa y signos de afectación renal, incluso tras la eliminación del parásito en sangre. Puede acompañarse de DAT positivo. Tampoco existe una prueba diagnóstica

confirmatoria, por lo que el diagnóstico se basa en la correlación clínica y temporal. La fisiopatología no ha sido bien descrita, pero se sabe que resulta de una hemólisis masiva y con exposición posterior de hemoglobina libre y proteínas del grupo hemo, lo cual produce orinas oscuras y puede producir daño renal.^{1,9}

Ambos casos descritos fueron diagnosticados con BWF; aunque en el primer caso la PADH y la hemólisis inducida por fármacos no pudieron descartarse totalmente, la evolución clínica y el patrón temporal fueron más compatibles con BWF.

Complicaciones y fallo renal

El daño renal agudo ha sido descrito en el 48.3% de los casos y la anemia grave en el 52.5%.¹ En nuestros pacientes, sólo el primer caso tuvo daño renal agudo y anemia grave, precisando múltiples transfusiones y sueroterapia, con resolución de ambas complicaciones.

En un estudio realizado en Uganda, los autores refieren que la BWF se asoció a un mayor número de reingresos y fallecimientos tras el alta comparado con los niños sin esta complicación.¹⁰ Estos autores observan que esta patología se asociaba a daño renal agudo, con una *Odds Ratio* (OR) de 2.18 (intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 1.15-4.16) en niños hospitalizados con enfermedad febril grave.¹¹

Tratamiento

El tratamiento básicamente es sintomático, con sueroterapia, trasfusión (si precisa por anemia grave) y tratamiento del daño renal agudo (si ocurriese).¹ El primer caso precisó corticoides, al no poder descartar anemia hemolítica inducida por fármacos (DAT positivo con eluido negativo); recibió múltiples transfusiones por anemia grave y sueroterapia; el segundo caso sólo precisó sueroterapia para la resolución de la hemoglobinuria.

Hay múltiples artículos de los años 1940 y 1950 que describen la sueroterapia con alcalinización de la orina, así como el uso de corticoides, para evitar el daño renal.^{12,13} Recientemente se ha publicado un estudio realizado en Uganda que evalúa el efecto de los corticoides en la BWF, observando que estos no aceleran la resolución de la hemoglobinuria en niños, apoyando las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en contra de su uso.^{14,15}

CONCLUSIÓN

La BWF es una complicación de la malaria poco conocida, pero que se asocia a cierta gravedad. Se presente con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Se debe tener en cuenta en los centros especializados en patología tropical.

REFERENCIAS

1. Rodari P, Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Buonfrate D, Gobbi F. Physiopathology and clinical management of blackwater fever: a scoping review. *Clin Microbiol Infect.* 2024; 30 (1): 59-65.
2. Bodi JM, Nsibu CN, Longenge RL et al. Blackwater fever in Congolese children: a report of clinical, laboratory features and risk factors. *Malar J.* 2013; 12: 205.
3. Olupot-Olupot P, Engoru C, Uyoga S et al. High frequency of Blackwater Fever among children presenting to hospital with severe febrile illnesses in Eastern Uganda. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (7): 939-946.
4. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366: 717-725.
5. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010; 376: 1647-1657.
6. Namazzi R, Mellencamp KA, Opoka RO et al. Circulating immune complexes and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency predict recurrent blackwater fever in ugandan children with severe malaria. *J Infect Dis.* 2025; 232 (2): 285-297.
7. Tombe M. Images in clinical medicine. Hemoglobinuria with malaria. *N Engl J Med.* 2008; 358 (17): 1837.
8. Jaita S, Madsalae K, Charoensakulchai S et al. Post-artesunate delayed hemolysis: a review of current evidence. *Trop Med Infect Dis.* 2023; 8 (1): 49.
9. George CR. Blackwater fever: the rise and fall of an exotic disease. *J Nephrol.* 2009; 22 (Suppl 14): 120-128.
10. Opoka RO, Waiswa A, Harriet N et al. Blackwater fever in ugandan children with severe anemia is associated with poor postdischarge outcomes: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (11): 2247-2254.
11. Conroy AL, Hawkes MT, Leligdowicz A et al. Blackwater fever and acute kidney injury in children hospitalized with an acute febrile illness: pathophysiology and prognostic significance. *BMC Med.* 2022; 20 (1): 221.
12. Singh I, Singh I. Treatment of blackwater fever. *Ind Med Gaz.* 1944; 79 (6): 256-258.
13. Trowell HC, Vaizey JM. Treatment of blackwater fever with prednisone. *Lancet.* 1956; 271 (6956): 1281-1282.
14. Odiit A, Lubogo P, Ochora M, Ebiju I, Opito R. Effect of corticosteroids on haemoglobinuria resolution among children with blackwater fever at Soroti regional referral hospital, Uganda: a retrospective cohort study. *Malar J.* 2025; 24 (1): 366.
15. WHO guidelines for malaria, 13 August 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.

Correspondencia:

Milagros García López Hortelano

E-mail: mghortelano@salud.madrid.org