

Malaria por *Plasmodium falciparum* como causa de infarto cerebral en niños

Plasmodium falciparum malaria as a cause of cerebral infarction in children

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2632-3337>

Valeria Isabel Muando Chicamba¹ <https://orcid.org/0000-0003-3019-6297>

¹Hospital Central de Maputo. Mozambique.

*Autor para la correspondencia: rafaelcespedes57@yahoo.com

RESUMEN

Introducción: La malaria cerebral, provocada por *Plasmodium falciparum*, es la complicación neurológica más grave de la enfermedad (malaria). Además del daño cerebral difuso, pueden aparecer lesiones focales de tipo isquémico. La obstrucción del flujo sanguíneo cerebral y la respuesta inflamatoria constituyen los principales mecanismos de producción de la isquemia e infarto cerebral oclusivo.

Objetivo: Describir el diagnóstico, tratamiento y evolución de dos niños con infarto cerebral secundario a malaria por *Plasmodium falciparum*.

Presentación de caso: Se presentan dos pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, del Hospital Central de Maputo, Mozambique, con diagnóstico de malaria cerebral y que, durante la evolución de la enfermedad, tuvieron convulsiones y signos de focalización neurológica. En la tomografía computarizada se comprobó infarto cerebral. Ambos pacientes fueron tratados según protocolo de tratamiento para malaria cerebral asociado a medicación con antiagregante plaquetario y vasodilatadores. Egresan de la institución recuperados, con secuelas neurológicas.

Conclusiones: En pacientes con malaria cerebral, la aparición de manifestaciones neurológicas focales es sospecha de presencia de un infarto isquémico

sintomático. Por tanto, se deben prescribir estudios imagenológicos que sustenten el diagnóstico clínico.

Palabras clave: malaria cerebral; infarto cerebral isquémico; convulsiones; coma.

ABSTRACT

Introduction: Cerebral malaria, caused by *Plasmodium falciparum*, is the most serious neurological complication of malaria. In addition to diffuse brain damage, focal ischemic-type lesions may appear. The obstruction of cerebral blood flow and the inflammatory response constitute the main mechanisms for ischemia and occlusive cerebral infarction.

Objective: To describe the diagnosis, treatment and evolution of two children with cerebral infarction secondary to malaria by *Plasmodium falciparum*.

Case report: We report two patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit, Maputo Central Hospital, Mozambique, diagnosed with cerebral malaria and who, during the course of the disease, had seizures and signs of neurological targeting. The computed tomography scan showed cerebral infarction. Both patients were treated according to the treatment protocol for cerebral malaria associated with antiplatelet medication and vasodilators. They were discharged from the institution recovered, with neurological sequelae.

Conclusions: In patients with cerebral malaria, the appearance of focal neurological manifestations is suspicion of the presence of a symptomatic ischemic infarction. Therefore, imaging studies that support the clinical diagnosis should be prescribed.

Keywords: cerebral malaria; ischemic cerebral infarction; seizures; eat.

Recibido: 19/06/2020

Aprobado: 09/08/2021

Introducción

La malaria cerebral (MC) es una encefalopatía difusa aguda, caracterizada por la presencia de formas asexuadas de *Plasmodium falciparum* en sangre periférica y alteraciones del nivel de conciencia, en ausencia de otras causas de encefalopatía que lo justifiquen.^(1,2) Esta condición clínica constituye una importante causa de hospitalización y mortalidad en menores de 5 años en África sub-sahariana. Se calcula que representa aproximadamente 80 % de los fallecidos por malaria.⁽³⁾ Otras complicaciones neurológicas (infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis de senos venosos y ataxia) son menos frecuentes y reportadas en pacientes adultos.^(4,5,6) *Kampfl* y otros fueron los primeros en sugerir a la malaria por *P. falciparum* como causa de infarto cerebral.⁽⁷⁾ Posteriormente, se reconoció al *P. falciparum* como etiología del infarto cerebral en los trópicos, explicado por los mismos mecanismos fisiopatológicos que la MC.^(2,8,9)

La obstrucción del flujo sanguíneo cerebral por el secuestro en la microcirculación de hematíes infectados, unido a la exacerbación de la respuesta inflamatoria del hospedero, constituyen los principales mecanismos aceptados para explicar este proceso patológico.^(2,9,10) La imbricación de ambos justificaría la ocurrencia de eventos isquémicos cerebrales en pacientes pediátricos portadores de malaria por *Plasmodium falciparum*.^(10,11)

Este trabajo tuvo como objetivo describir el diagnóstico, tratamiento y evolución de dos niños con infarto cerebral secundario a malaria por *Plasmodium falciparum*.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente de tres años de edad, masculino, de color de la piel negro, transferido del Hospital Provincial de Xai Xai, donde estuvo internado durante tres días con diagnóstico de malaria cerebral, y donde fue tratado según el protocolo establecido en estos casos. El día previo a la transferencia comenzó con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que posteriormente focalizaron al

hemicuerpo izquierdo. Se evidenció, posteriormente, hemiplejia total directa y proporcional. En la evaluación inicial presentaba escala de coma de Glasgow (ECG) 10/15, temperatura axilar 38 °C, taquicardia y polipnea para la edad, oximetría de pulso 95 %.

Durante el internamiento en la sala de Urgencia de Pediatría, del Hospital Central de Maputo (HCM), se le realizó una tomografía computarizada de cráneo (TC) (Fig.) que reveló infarto cerebral extenso del hemisferio cerebral derecho. Luego de iniciado tratamiento con nimodipino (0,25 mg/h en perfusión intravenosa) durante 3 días y aspirina (15 mg/kg/dosis cada 8 horas) a partir del cuarto día, se produjo la recuperación parcial de la función motora a las 72 horas, y se indicó la valoración y seguimiento por un especialista en rehabilitación. Al octavo día fue transferido al servicio de enfermedades infecciosas.

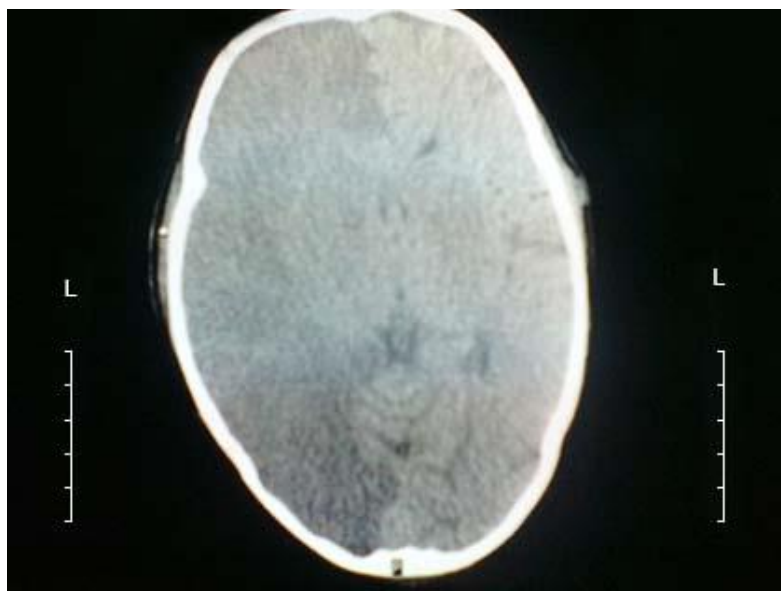


Fig. - Tomografía computarizada simple de cráneo, corte axial a nivel de los ventrículos laterales, donde se observa área hipodensa supratentorial, hemisférica derecha con efecto de masa que colapsa parcialmente el cuerno frontal del ventrículo lateral derecho, y desvía las estructuras de la línea media hacia la izquierda.

Caso 2

Paciente dos años de edad, femenina, de color de la piel negro, con historia de tres días antes haber sido asistida en el centro de salud local por presentar fiebre, dolor abdominal, vómitos y diarreas; donde se le diagnosticó malaria e inició tratamiento con Coartem, del cual ingirió solo dos dosis, pues presentó

agravamiento de los síntomas, y aparición de astenia, postración, pérdida del habla, seguido de convulsiones tónico-clónicas generalizadas que evolucionaron a crisis focales motoras de la hemicara y el miembro superior izquierdo. Es asistida de urgencia en el Hospital General “José Macamo” y luego de medidas generales de apoyo vital y tratamiento de las crisis epilépticas, fue transferida a la urgencia de Pediatría del HCM.

A la admisión en la unidad, presentaba: temperatura axilar de 37,6 °C, frecuencia cardiaca 132 lpm, frecuencia respiratoria 38 rpm, palidez palmo-plantar, ECG 9/15, oximetría de pulso 94 %. Se evidenció hemiparesia izquierda de predominio braquial con hipertonia e hiperreflexia del hemicuerpo derecho. Le fue realizada TC de cráneo que evidenció infarto cerebral fronto-parietal derecho, con signos de edema cerebral, sin desvío de las estructuras de la línea media (las imágenes no están disponibles).

Iniciado tratamiento, según protocolo para la malaria cerebral y nimodipino 0,25 mg/h en perfusión intravenosa durante 5 días, se constató respuesta satisfactoria evidenciada por recuperación de la función motora a las 72 horas, pero persistencia de la afasia. Al sexto día, fue transferida al Servicio de Enfermedades Infecciosas. Egresó del hospital a los 14 días con indicación de seguimiento por especialista de Pediatría y Logofoniatría.

En los dos pacientes no se evidenciaron factores de riesgo para el infarto isquémico.

Discusión

Lo que hace únicos a los dos pacientes presentados es la edad del diagnóstico del infarto cerebral por *P. falciparum*, en ausencia de otros factores de riesgo. Aunque la MC es una complicación frecuente en niños que viven en áreas endémicas de paludismo, no fueron encontrados reportes de infarto cerebral por malaria en niños menores de cinco años de vida.

Las convulsiones son la manifestación neurológica de debut del infarto cerebral hasta en 22 % de los infantes. Cuando se producen, se acompañan invariablemente de déficit neurológico focal. Se ha señalado que mientras menor es la edad del

paciente, más frecuente son las convulsiones como signo de presentación,⁽¹²⁾ lo que coincide con las características de los pacientes descritos.

Durante la fase aguda de la MC, la identificación de signos neurológicos focales es infrecuente en el examen neurológico inicial, debido a la naturaleza difusa de esta encefalopatía y el compromiso de otras funciones vitales. La disminución del nivel de conciencia fue atribuido al compromiso cerebral generalizado característico de la MC. Sin embargo, en la TC predominaron las características de infarto cerebral, en lugar de las encefalíticas, hallazgo que coincide con lo reportado por otros autores.^(5,13)

Los estudios imagenológicos disponibles actualmente proveen valiosas informaciones de gran utilidad clínica. Permiten la determinación de parámetros neurológicos imposibles de evaluar por otras vías⁽¹⁴⁾ y contribuyen a establecer un pronóstico de sobrevivencia de acuerdo con el grado de edema cerebral, los signos de herniación tronco encefálico, patrón de flujo sanguíneo cerebral y el grado de daño axonal.^(15,16) La TC es de gran ayuda para determinar las variaciones del volumen cerebral y detectar infarto cerebral.⁽¹⁷⁾

Aunque ampliamente estudiada, la patogénesis de la MC es compleja y en ella se imbrican múltiples mecanismos, algunos de los cuales no están totalmente esclarecidos. Los hematíes parasitados se adhieren en la profundidad del lecho microvascular del cerebro y desaparecen de la circulación periférica, lo cual provoca la obstrucción de la microcirculación y conduce a la disminución o interrupción del flujo sanguíneo cerebral e hipoxia tisular. La obstrucción del flujo sanguíneo aumenta la presión precapilar que provoca disfunción endotelial, activación de la cascada inflamatoria y disfunción de la barrera hematoencefálica.^(10,18) Los hematíes parasitados y toxinas maláricas producen una respuesta inflamatoria con hiperproducción de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios que acarrear activación endotelial y de plaquetas, que amplifican el daño neurovascular y, por tanto, la lesión hipóxico-isquémica cerebral, que justifican la disfunción neurológica aguda y secuelas por daño neuronal irreversible.^(10,11,18)

En la MC, la hipoperfusión cerebral es principalmente la consecuencia de dos factores: la oclusión vascular y la vasoconstricción. El tratamiento con artesunato disminuye la parasitemia y la oclusión vascular en las primeras 24 horas,

pero carece de efecto en la constricción arteriolar.⁽¹⁹⁾ Revertir la vasoconstricción constituye la principal intervención para aumentar el flujo sanguíneo cerebral, mejorar la entrega de oxígeno, revertir la hipoxia y la acidosis. La administración de nimodipino, medicamento utilizado en la prevención del vaso espasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea, en combinación con artesunato, aumentan el flujo sanguíneo cerebral y mejora la supervivencia en la MC experimental.⁽²⁰⁾ La respuesta terapéutica de los pacientes fue satisfactoria con la combinación de medicamentos previamente mencionada.

El principal desafío en la prevención y mortalidad por MC radica en la carencia de un tratamiento específico que permita frenar el proceso inflamatorio asociado al síndrome neurológico, así como los efectos deletéreos en el paciente. La naturaleza multifactorial de esta neuropatología hace que no se pueda garantizar la supervivencia completa, aun con los medicamentos antimaláricos más efectivos y cuando los candidatos para una terapia adyuvante están lejos de demostrar su efectividad.⁽²¹⁾

Conclusiones

En pacientes con malaria cerebral, la aparición de manifestaciones neurológicas focales es sospecha de presencia de un infarto isquémico sintomático. Por tanto, se deben prescribir estudios imagenológicos que sustenten el diagnóstico clínico.

Referencias bibliográficas

1. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*. 2016;72:635-49. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>
2. Barros Pinto MP, Marques G. Severe malaria. *Infection*. 2020;48:143-6. Doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01371-w>
3. Wassmer SC, Taylor TE, Rathod PK, Mishra SK, Mohanty S, Arevalo-Herrera M, et al. Investigating the Pathogenesis of Severe Malaria: A Multidisciplinary and Cross-Geographical Approach. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015;93(Suppl 3):42-56. Doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0841>

4. Mawatari M, Kobayashi T, Yamamoto S, Takeshita N, Hayakawa K, Kutsuna S, et al. Mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion due to Plasmodium falciparum malaria: a case report. Trop Med Health. 2018 Nov;46:37. Doi: 10.1186/s41182-018-0119-4.
5. Kochar SK, Kamath SD, Toshani N, Singhal Y, Kochar A. A case of Plasmodium vivax malaria presenting as acute cerebral infarct. J Vector Borne Dis. 2017 [citado: 01/11/2020];54:197-200. Disponible en: <https://www.jvbd.org/article.asp?issn=0972-9062>
6. Singla N, Gupta M, Singh R, Kumar A. A typical neurological manifestations of malaria. BMJ Case Rep. 2014 Aug;2014. Doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204807>
7. Kampf AW, Birbamer GG, Pfausler BE, Haring HP, Schmutzhard E. Isolated pontine lesion in algid cerebral malaria: clinical features, management, and magnetic resonance imaging findings. Am J Trop Med Hyg. 1993 Jun;48(6):818-22. Doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.818>
8. Carod-Artal FJ. Ictus de causa infecciosa en el trópico. Rev Neurol. 2007 Jun;44(12):755-63. Doi: <https://doi.org/10.33588/rn.4412.2006568>
9. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. BMJ. 2020;19(266). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03336-z>
10. Brejt JA, Golightly LM. Severe malaria: update on pathophysiology and treatment. Curr Opin Infect Dis. 2019 Oct;32(5):413-8. Doi: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000584>
11. Avril M, Benjamin M, Dols MM, Smit JD. Interplay of Plasmodium falciparum and trombin in brain endothelial barrier disruption. Scientific Reports. 2019;9(13142). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49530-1>
12. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert MV, Borggraefe I, Schroeder AS, et al. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. J Neurol. 2019 Dec;266(12):2929-41. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09508-5>
13. Leopoldino Santos JF, Maiumi Fukujima M, Gabbai AA. Malaria and stroke: case report. Arq. Neuro-Psiquiatr. 1999 Dec [citado: 01/11/2020];57(4):1024-6. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-

[282X1999000600021&lng=en.https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000600021.](https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000600021&lng=en)

14. Sahu PK, Satpathi S, Behera PK, Mishra SK, Mohanty S, Wassmer SC. Pathogenesis of cerebral malaria: new diagnostic tools, biomarkers, and therapeutic approaches. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:75. Doi: 10.3389/fcimb.2015.00075
15. Moghaddam SM, Birbeck GL, Taylor TE, Seydel KB, Kampondeni SD, Potchen MJ. Diffusion-Weighted MR Imaging in a Prospective Cohort of Children with Cerebral Malaria Offers Insights into Pathophysiology and Prognosis. *Am J Neuroradiol.* 2019 Sep;40(9):1575-80. Doi: 10.3174/ajnr.A6159
16. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner C, Muwalo FW, et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(12):1126-37. Doi: 10.1056/NEJMoa1400116
17. Potchen MJ, Kampondeni SD, Seydel KB, Haacke EM, Sinyangwe SS, Mwenechanya M, et al. 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging to Investigate Potential Etiologies of Brain Swelling in Pediatric Cerebral Malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Feb;98(2):497-504. Doi: 10.4269/ajtmh.17-0309
18. Wassmer SC, Raymond Grau GE. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front? *Int J Parasitol.* 2017 February;47(2-3):145-52. Doi: 10.1016/j.ijpara.2016.08.002.
19. Orjuela-Sánchez P, Ong PK, Zanini GM, Melchior B, Martins YC, Meays D, et al. Transdermal glyceryl trinitrate as an effective adjunctive treatment with artemether for late-stage experimental cerebral malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 nov;57(11):5462-71. Doi: <https://doi.org/10.1128/aac.00488-13>.
20. Cabrales P, Zanini GM, Meays D, Frangos JA, Carvalho LJ. Murine cerebral malaria is associated with a vasospasm-like microcirculatory dysfunction and survival upon rescue treatment is markedly increased by nimodipine. *Am J Pathol.* 2010 Mar;176(3):1306-15. Doi: <https://dx.doi.org/10.2353%2Fajpath.2010.090691>
21. Varo R, Crowley VM, Siteo A, Madrid L, Serghides L, Kain KC, et al. Adjunctive therapy for severe malaria: a review and critical appraisal. *Malar J.* 2018;17(47). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2195-7>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez. Concepción de la idea; búsqueda bibliográfica; lectura crítica y síntesis de evidencias; redacción, revisión y aprobación del informe final.

Valeria Isabel Muando Chicamba. Concepción de la idea; selección de las fuentes y búsqueda bibliográfica; redacción, revisión y aprobación del informe final.