

Neuropaludismo infantil

RESUMEN

LABURPENA

Hautzaroko neuropaludismoa

M. Ferrer Arriazau, M.J. Martínez González, C. Garaizar Axpe, J.M. Prats Viñas, M.P. Botella¹.

Neuropediatria. Hospital de Cruces. Bilbao. Vizcaya. ¹Neuropediatria. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Alava.

Correspondencia: Margarita Ferrer Arriazu. C/ Euskalduna nº 6, 4ºF. 48903. Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Tfno: 94 499 52 34

El neuropaludismo es la forma más severa de la malaria, observándose con mayor frecuencia durante la infancia. La incidencia anual se estima en 300 millones de casos, con una mortalidad de más de un millón al año, siendo el África subsahariana el lugar de mayor afectación. De las cuatro especies del género Plasmodium responsables del paludismo, el P. falciparum es el más virulento y el único que provoca el neuropaludismo o malaria cerebral.

El diagnóstico de neuropaludismo requiere la presencia de tres criterios establecidos por la OMS: alteración del nivel de conciencia, evidencia de parasitemia por P. falciparum y ausencia de otras causas de encefalopatía aguda. Esta enfermedad alcanza cifras de mortalidad cercanas al 50 % y un índice de secuelas que varía entre 9-22 %. Debe considerarse el neuropaludismo como una urgencia médica y como tal exige diagnóstico y tratamiento inmediato, a poder ser en una Unidad de Cuidados Intensivos y con quinina intravenosa, debido a la alta tasa de plasmodios resistentes a cloroquina.

Es necesario por tanto un mejor conocimiento de esta enfermedad debido al número creciente de casos de paludismo importado, sobre todo por el aumento de la inmigración desde países africanos y por el incremento del turismo a áreas endémicas. Para concluir, debe incluirse la malaria cerebral en el diagnóstico diferencial de las encefalopatías agudas febriles con alteración de conciencia y convulsiones, en aquellos pacientes que presentan algún factor de riesgo.

Neuropaludismoa malariaren forma larriena da. Hautzaroon gertatzen da gehien, urteko intzidentzia 300 milioi kasukoa da eta urtero milioi bat pertsona baino gehiago hiltzen ditu. Afrika subsaharra da tokirik joena. P. Falciparum-a da paludismoa eragiten duten Plasmodium generoko lau espezieetatik birulentoen, neuropaludismoa edo burmuineko malaria sortzen duen bakarra izanez.

Neuropaludismoa diagnostikatzeko OMERen 3 irizpide batera agertu behar dira: kontzientziaren asaldura, P. Falciparum-ek eragindako parasitemiaren frogak eta entze-falopatia akutuko beste eragile batzuk ez azaltzea. Hil kortasun-tasa %50 ingurukoa da eta sekuelen indizea %9 eta %22 artekoa. Neuropaludismoa larrialdi medikotzat hartu behar da, eta, ondorioz, diagnostikoak eta tratamenduak berehalakoak izan behar dute, ahal dela zainketa intentsiboetako unitate batean, eta klorokinari erresistenteak diren plasmodioen tasa handia denez bena barneko kinina erabili behar da.

Hobeto ezagutu behar dugu gaixotasun hau, gero eta kasu inportatu gehiago gertatzen ari direlako, batez ere, Afrikako immigrazioaren eta zonalde endemikoetarako turismoaren eraginez. Bukatzeko adierazi behar dugu, burmuineko malaria kontzientzia asaldura eta konbultsioak azaltzen dituen sukarrarekiko entzefalopatia akutuen diagnostiko bereizlean sartu behar dela, arrisku faktorerik duten pazienteen kasuan.

PALABRAS CLAVE

Neuropaludismo, malaria cerebral infantil, enfermedades tropicales.

HITZ GAKOAK

Neuropaludismoa, hautzaroko burmuineko malaria, gaixotasun tropikalak.

INTRODUCCIÓN

El neuropaludismo es la forma más severa de la malaria, observándose con mayor frecuencia durante la infancia. La malaria continúa siendo en la actualidad la enfermedad parasitaria más importante del mundo, endémica en más de 100 países, con alrededor del 50% de la población mundial viviendo en zonas de riesgo palúdico⁽¹⁻³⁾. La incidencia anual se estima en 300 millones de casos, con una mortalidad de más de un millón al año, siendo el África Subsahariana el lugar de mayor afectación⁽¹⁻³⁾.

De las cuatro especies de parásitos protozoarios del género *Plasmodium* es el *P. falciparum* el más virulento, predominante en África, y el principal responsable de las complicaciones de esta enfermedad, siendo la más grave, la afectación cerebral^(3,4). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la posibilidad de producir fallo multiorgánico y por ser el único capaz de provocar la llamada "malaria cerebral"^(4,5). En los países africanos constituye una de las principales causas de hospitalización infantil, alcanzando una mortalidad que varía entre el 15-50 %, según las series^(1,6,7).

España tiene el certificado de erradicación de la OMS desde 1964, y desde entonces todos los casos declarados de malaria se han considerado como importados, con alguna excepción de paludismo postransfusional⁽¹⁾.

Es una patología a tener en cuenta en nuestro medio y debemos estar familiarizados con la evolución natural de esta enfermedad, debido al número creciente de casos de paludismo importado. Los factores que han contribuido a ello son: el crecimiento del turismo a países tropicales, la afluencia progresiva y creciente de inmigrantes, la cooperación humanitaria, y las adopciones internacionales^(1,2,8).

ETIOPATOGENIA

La malaria cerebral es una complicación severa de la infestación por *Plasmodium falciparum*⁽³⁾. La agresividad de esta especie se debe a una mayor proporción de hematíes infectados por el parásito, una mayor tasa de plasmodios por eritrocito parasitado, y la capacidad para parasitar a todo tipo de hematíes con independencia de la edad de los mismos^(1,2,9).

Existen varias teorías etiopatogénicas que intentan explicar el origen de la lesión cerebral en el paludismo, actualmente de todas ellas la más aceptada, es la de que dicha lesión es debida a la formación de agregados de hematíes parasitados que se adhieren al endotelio vascular y obstruyen la luz de los vasos produciendo anoxia hística, oclusión e incluso rotura vascular^(1,2,4,9). La clínica cerebral depende de la zona y extensión de esta isquemia⁽¹⁾. Esta teoría se basa en la observación en estudios necrópsicos de microagregados de eritrocitos parasitados en los capilares cerebrales^(2,7).

Las hipótesis más recientes atribuyen un importante papel patogénico al factor de necrosis tumoral (TNF- α), que parece promover la citoadhesión de los hematíes parasitados al endotelio capilar y favorecer así la formación de microagregados^(1,2,4,7,9). Además el TNF- α estimula la liberación de óxido nítrico (NO) desde el endotelio vascular y éste podría actuar como neurotransmisor, o bien, interferir en la sinapsis neuronal favoreciendo la aparición del coma⁽⁷⁾. Sin embargo no se ha demostrado que la administración de inmunoglobulina anti-TNF produzca mejoría clínica en los niños afectados de neuropaludismo, por lo que parece discutido el papel de este factor⁽²⁾.

Otros factores que contribuyen a la patofisiología de la malaria cerebral son la hipoglucemia y la acidosis láctica. La patogenia de la hipoglucemia difiere en adultos y niños⁽⁹⁾; en adultos no inmunizados la hi-

poglucemia es causada por hiperinsulinismo particularmente durante el embarazo y tras la administración de quinina. Parece que este fármaco aumenta la secreción de insulina, efecto que es mucho más marcado en adultos^(7,9). En niños la hipoglucemia es causada por una alteración de la gluconeogénesis por daño hepático, causado éste probablemente por isquemia. Además existe un incremento de la utilización de glucosa por los eritrocitos parasitados^(4,9,10). Se ha observado en varios estudios que la hipoglucemia (< 40 mg / dl) se asocia con secuelas neurológicas y mayor mortalidad^(4,9,10).

En cuanto a la acidosis, parece que promueve la citoadhesión de los eritrocitos al endotelio, altera la glucogénesis y el rendimiento cardíaco⁽⁹⁾. Es más frecuente en niños pequeños, con coma profundo, hipoglucemia o anemia severa⁽⁹⁾. El aumento de ácido láctico se observa tanto en sangre periférica como en líquido cefalorraquídeo y se produce por glicólisis anaerobia en los eritrocitos parasitados^(7,9). Algunos autores opinan que la acidosis metabólica en pacientes con malaria cerebral y/o severa anemia es un factor altamente predictor de resultados fatales⁽⁷⁾.

CLÍNICA

Los tres criterios establecidos por la OMS para definir el neuropaludismo son: a) una alteración del nivel de conciencia (según la escala de Blantyre grado menor de 2) (Tabla I), b) hallazgo del *Plasmodium falciparum* en sangre periférica, y c) exclusión de otras causas de encefalopatía aguda^(4,6,9,11). Los niños tienen un mayor riesgo y una evolución de la enfermedad más rápida que en los adultos, y este veloz deterioro se puede relacionar con el aumento en la densidad de parasitación, su menor número de hematíes y su mayor inmadurez inmuno-

TABLA I. ESCALA DE COMA DE BLANTYRE

Respuesta	Puntuación	Descripción
Verbal	0	Sin llanto
	1	Llanto inapropiado o quejido
	2	Llanto normal
Motora	0	Inespecífica o sin respuesta
	1	Retirada al dolor
	2	Localiza el dolor
Ocular	0	Movimientos no coordinados
	1	Movimientos oculares coordinados

lógica^(1,12). La edad de presentación varía entre los 3 y 5 años^(1,2,4,10), siendo raro por encima de los 10 años⁽⁴⁾.

Existen dos grupos de pacientes que sufren malaria cerebral, los que tienen poca o ninguna inmunidad, por falta de contacto previo con la enfermedad, y los que tienen un alto grado de tolerancia (infecciones palúdicas de repetición durante los primeros 10 años de la vida)^(1,2). En los niños no inmunizados, el neuroludismo suele complicarse con signos de fallo multiorgánico, mientras que en aquellos con tolerancia inmunológica, predominan los signos de disfunción de troncoencéfalo, la acidosis metabólica severa y la hipoglucemia refractaria^(1,2,13).

La clínica en el niño difiere de la del adulto. En este último, la malaria cerebral sólo se presenta en sujetos no inmunizados o inmunodeprimidos, y, muchas veces, es la primera manifestación del paludismo. Suele debutar con un síndrome febril inespecífico y, posteriormente, desarrollan alteración progresiva del nivel de conciencia^(2,4).

La forma de presentación más común es la fiebre, asociada a la disminución del nivel de conciencia y las convulsiones, en los niños pequeños con un primer episodio⁽²⁾. Para el seguimiento del coma en lactantes y preescolares pequeños se ha diseñado un sistema de valoración neurológica denominada escala de Blantyre^(1,2,14) (Tabla

I). Esta escala es similar a la de Glasgow, más utilizada en nuestro medio.

El *P. falciparum* parece ser especialmente convulsivógeno, incluso en casos de malaria no complicada, siendo las convulsiones más frecuentes en los niños inmunizados⁽¹⁾. Las crisis convulsivas se presentan hasta en un 88 % de los casos, durante el cuadro agudo⁽⁶⁾, y el tipo de crisis más frecuente son las tónico-clónicas generalizadas y las parciales motoras^(1,2,6,15). No se relacionan con el grado de hipertermia^(4,6,14), ya que, hasta el 54 % de las mismas aparecen con temperaturas inferiores a 38 ° C^(1,9). El EEG muestra una lentificación difusa siendo menos frecuentes las anomalías focales^(14,15). Se produce *status* epiléptico hasta en un 10-20 % de los casos⁽¹⁵⁾. Las convulsiones prolongadas y múltiples juegan un papel importante en la patogénesis del coma y contribuyen a la morbilidad de esta entidad siendo un factor de mal pronóstico^(1,4,7,9,14,15).

Otras manifestaciones neurológicas descritas son, afectación extrapiramidal, disfunción de troncoencéfalo, signos focales motores y alteraciones neropsiquiátricas^(1,2,4,6).

Existen formas hiperagudas con rápido desarrollo de coma, dificultad respiratoria y acidosis metabólica⁽²⁾. No es frecuente observar edema cerebral vasogénico ni hidrocefalia en los estudios de neu-

roimagen, siendo por tanto la causa más frecuente de la hipertensión intracraneal en el neuroludismo un incremento del flujo cerebral agravado por un edema citotóxico; parece ser, por tanto, que existe una alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral^(7,16).

Los signos meníngeos suelen ser negativos y el LCR es generalmente normal⁽⁶⁾. Se recomienda, sin embargo, realizar una punción lumbar en todos los casos para excluir otras infecciones del SNC, principalmente meningitis bacterianas^(4,6,11).

Otro hallazgo presente en la mayoría de los pacientes es la hepatoesplenomegalia que suele ser concomitante con la encefalopatía⁽²⁾ y además forma parte de la tríada clásica de paludismo (fiebre, anemia y hepatoesplenomegalia)⁽⁴⁾. Las alteraciones hematológicas son principalmente la anemia, de tipo hemolítico por destrucción de eritrocitos parasitados en el bazo, y la trombopenia, que raramente es causa de sangrado⁽⁹⁾.

DIAGNÓSTICO Y DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico se basa en la demostración de parásitos en sangre periférica, pero su ausencia no excluye el diagnóstico, ya que pueden estar secuestrados en los lechos vasculares profundos o la quimioprofilaxis puede suprimir la parasitemia⁽⁹⁾. Aunque los plasmodios aparecen en mayor cantidad en la circulación durante el acceso febril, lo más importante es obtener varias muestras diarias⁽¹⁷⁾. La búsqueda puede hacerse por "gota gruesa" o "frotis" de sangre teñidos con Giemsa. La técnica de gota gruesa es un método mejor para detectar la presencia de parásitos ya que permite examinar una muestra mayor de sangre, aunque como los hematíes se lisan, no sirve para el diagnóstico de especie, para ello debe emplearse el frotis^(17,18). Debe realizarse siempre una

cuantificación de la parasitemia en la gota gruesa (nº de parásitos en relación con el número de leucocitos) o en el frotis (nº de hematíes parasitados por campo), que permite conocer el grado de parasitación y la respuesta al tratamiento⁽¹⁷⁾.

Puede detectarse serológicamente la presencia de anticuerpos específicos de especie asociados con un nivel elevado de Ig G, que persisten durante meses o años después del proceso agudo. Durante la infección puede identificarse la especie mediante pruebas que impliquen la captación de antígenos⁽¹⁸⁾.

Otros hallazgos de laboratorio son las alteraciones hematológicas: anemia severa (hemoglobina < 5 g / dl), trombopenia; alteraciones metabólicas, hipoglucemia y acidosis metabólica; alteraciones hidroelectrolíticas, como la hiponatremia, causada en la mayoría de los casos por depleción salina, pero, a veces, causada por secreción inadecuada de ADH, hipoalbuminemia, hipofosfatemia (exacerbada por el tto con glucosa)⁽⁹⁾.

El LCR normalmente es acelular, frecuentemente se observa elevación de ácido láctico, pero la concentración de proteínas y glucosa es normal. El hemocultivo puede revelar una bacteriemia oculta, generalmente por Gram negativo^(9,11).

PRONÓSTICO Y SECUELAS

Entre los factores asociados a mal pronóstico, muerte y/o secuelas neurológicas, varios autores coinciden en incluir: el grado de profundidad del coma, las convulsiones múltiples y repetidas, y la duración del coma^(4,14). Un estudio de análisis multivariante encuentra que estos tres factores de riesgo son independientes, siendo a su vez, la hipoglucemia y la acidosis metabólica factores de riesgo asociados a los anteriores⁽¹⁴⁾.

El grado de parasitemia, sin embargo, no es un factor pronóstico ni de severidad absoluto, si bien cabe esperar que en pacientes no inmunes con parasitemias por encima del 5% puedan aparecer complicaciones⁽⁵⁾.

La mortalidad continúa siendo elevada a pesar del tratamiento, las cifras varían entre 15-50 %^(6,7,9); por tanto, la malaria cerebral se trata de una urgencia médica, que precisa valoración clínica y tratamiento de modo inmediato, ya que, la rápida progresión de esta enfermedad es el mayor problema en el manejo de estos niños. La mayoría de las muertes se producen en las primeras 24 h tras la admisión en el hospital^(9,10).

En cuanto a las secuelas neurológicas, la incidencia varía según las series consultadas, entre un 9 y un 22 %^(2,6,7). Otros autores encuentran solamente un 4 % al cabo de 6 meses⁽¹⁴⁾. Entre las más frecuentes se hallan la hemiparesia y la ataxia⁽¹⁴⁾, pero también defectos de audición, ceguera cortical, afasia, disartria, alteraciones de conducta, retraso del desarrollo, epilepsia⁽¹⁴⁾. Tanto la paresia como la ataxia, con mayor frecuencia tienden a persistir, en contraste con los defectos de audición o las alteraciones del comportamiento que suelen presentar buena recuperación⁽¹⁴⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir medidas de sostén y medicación antipalúdica por vía parenteral^(9,19), así mismo, debería realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos⁽⁹⁾. El fármaco más indicado es la quinina intravenosa^(1,2,4,5,6,9), ya que actualmente se considera que no queda ningún país del África subsahariana donde no exista cierto grado de resistencia a la cloroquina por parte de *P. falciparum*⁽⁵⁾. Se recomienda la quinina intravenosa en forma de sulfato o glu-

conato (20 mg / kg la primera dosis, y continuar con 10 mg / kg / dosis cada 8 h) asociada a otros fármacos como: Clindamicina, pirimetamina más sulfadoxina, derivados de la artemisa^(2,4) o cotrimoxazol⁽⁵⁾.

El tratamiento se mantendrá durante 7-10 días según la evolución clínica. Se recomienda pasar a vía oral en cuanto sea posible. En aquellos pacientes con disfunción hepática o renal deberán reducirse las dosis a la mitad o un tercio pasadas las primeras 48 horas, si todavía requieren tratamiento parenteral⁽⁴⁾. Deben monitorizarse niveles de quinina en plasma, y disminuir las dosis de mantenimiento si las concentraciones plasmáticas exceden de 15 mg / dl. El mecanismo de acción de este fármaco parece ser la inhibición del TNF- α ⁽⁴⁾. No se recomienda actualmente el uso de corticoides porque alargan el estado de inconsciencia, favorecen las infecciones y el sangrado gastrointestinal, y no mejoran el pronóstico a largo plazo^(1,14).

En cuanto al tratamiento de sostén debe incluir, el control de la hipertermia, la corrección de la hipoglucemia, la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, la transfusión de concentrado de hematíes (Hb < 7 gr / dl), y el tratamiento anticomercial (preferentemente fenitoína para no interferir el nivel de conciencia)^(1,2,4,9).

La exanguinotransfusión debe considerarse en casos de paludismo grave, cuando la parasitemia es superior al 10 %, o bien se produce una evolución a fallo multiorgánico después de 36 horas del inicio de tratamiento adecuado^(1,2,9,20).

CONCLUSIONES

Debe incluirse la malaria cerebral en el diagnóstico diferencial de las encefalopatías agudas febriles con alteración de conciencia y convulsiones, en pacientes que presenten algún factor de riesgo. Es im-

portante reseñar de nuevo la rápida progresión de esta enfermedad produciéndose la mayoría de las muertes en las primeras 24 horas. Debe considerarse como una urgencia médica y como tal, requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos; a poder ser en una Unidad de Cuidados Intensivos, ya que, tan importante como el tratamiento antipalúdico lo son las medidas de sostén. A pesar de ello, la mortalidad sigue siendo elevada, así como el índice de secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

- Megías A, López-Herce Cid J, García Sanz, Cristina de la Torre AI, López Gómez ML, De Arana Amurrio I, y Navarro ML. Paludismo cerebral. *Rev Esp Pediatr* 1999; **55**: 275-278.
- García Peñas JJ, Quintero V, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-Falcó M^aL. Neuropaludismo infantil. *Rev Neurol* 2000; **30**: 15-20.
- López-Vélez R, y García Camacho A. Malaria, África y viajes: un triángulo de riesgo. *Rev Clin Esp* 1998; **198**: 494-495.
- Newton CRJC, y Warrell DA. Neurological manifestations of falciparum malaria. *Ann Neurol* 1998; **43**: 695-702.
- Espinosa G, Tortajada C, Gascón J, Miquel R, Nicolás JM, Nadal P, y Corachán M. Paludismo grave por *Plasmodium falciparum*. Descripción de cinco casos. *Rev Clin Esp* 1997; **197**: 631-634.
- Steele RW, y Baffoe-Bonnie B. Cerebral malaria in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; **14**: 281-285.
- Newton CRJC, Taylor TE, y Whitten RO. Pathophysiology of fatal falciparum malaria in african children. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58**: 673-683.
- Fumadó V, Pou J, Jiménez R. Malaria importada en la infancia (1993-1998). *An Esp Pediatr* 2000; **52**: 305-308.
- Berkowitz I, Berkowitz FE, Newton C, Willoughby R, Ackerman A. Meningitis, Infectious Encephalopathies, and other Central Nervous System Infections. En: Rogers MC, Nichols DG (eds.). *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3ª Edición: Baltimore, USA. Williams and Wilkins; 1996. P. 1079-1084.
- Jaffar S, Van Hensbroek MB, Palmer A, Schneider G, y Greenwood B. Predictors of a fatal outcome following childhood cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1997; **57**: 20-24.
- Berkley JA, Mwangi I, Mellington F, Mwarumba S, y Marsh K. Cerebral malaria versus bacterial meningitis in children with impaired consciousness. *Q J Med* 1999; **92**: 151-157.
- Paludismo. En: Peter G (Ed). *Comité de Enfermedades Infecciosas*. Academia Americana de Pediatría. Reed Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. 24ª edición. Barcelona. Editorial Medical Trends S.L; 1997.p.413-419.
- Waller D, Krishna S, Crawley J, Miller K, Nosten F, Chapman D, et al. Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis* 1995; **21**: 577-87.
- Van Hensbroek MB, Palmer A, Jaffar S, Schneider G, y Kwiatkowski D. Residual neurologic sequelae after childhood cerebral malaria. *J Pediatr* 1997; **131**: 125-9.
- Crawley J, Smith S, Kirkham F, Muthinji P, Waruiru C, y Marsh K. Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *Q J Med* 1996; **89**: 591-597.
- Newton CR, Marsh K, Peshu N, Kirkham FJ. Perturbations of cerebral hemodynamics in Kenyans with cerebral malaria. *Pediatr Neurol* 1996; **15**: 41-49.
- García-Rodríguez JA. Sporozoa: Plasmodium. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola G (eds). *Microbiología y Parasitología médica*. 2ª Edición. Barcelona. Salvat Editores S.A. 1987. P. 832-843.
- Clyde D. Paludismo. En: Behrman R, Kliegman R, Arvin A (eds). *Nelson. Tratado de Pediatría*. 15ª Edición. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana. 1997. P. 1230.
- Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*. London: Mackeith Press; 1998.
- Mordmüller B, Kremsner PG. Hyperparasitemia and blood exchange transfusion for treatment of children with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 850-852.