

MENINGOENCEFALITIS ASOCIADA A MALARIA: REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Duque Montoya D, Quintero Cardona CA, Chamorro Arias MF, Osorio Maldonado JJ. Meningoencefalitis asociada a malaria: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev Arg Med* 2023;11:216-20
ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/kil3g89kr>

Recibido: 1 de febrero de 2023.

Aceptado: 10 de marzo de 2023.

¹ Médica cirujana, Universidad de Caldas. Neuróloga, Universidad de La Sabana.

² Médico, Universidad de Manizales. Residente de Cuidado crítico, Universidad de Manizales.

³ Estudiante de medicina, Universidad de Caldas. Telesalud.

⁴ Medicina interna, Universidad del Sinú.

MALARIA-ASSOCIATED MENINGOENCEPHALITIS: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Daniela Duque Montoya  0000-0003-2067-1322,¹ Carlos Andrés Quintero Cardona  0000-0002-1421-7011,² María Fernanda Chamorro Arias  0000-0002-0885-3847,³ Johanna Julieth Osorio Maldonado  0000-0002-9438-3561⁴

RESUMEN

En las naciones que enfrentan patologías infecciosas tropicales, tiene gran relevancia la malaria, una de las más graves. Está caracterizada por múltiples manifestaciones sistémicas que, en baja proporción, comprometen el sistema nervioso central como complicación. Por lo anterior presentamos un caso clínico que se caracterizó por el curso de meningoencefalitis asociada a malaria (infrecuente, dado que su agente etiológico correspondió a *Plasmodium vivax*), condición potencialmente mortal. Esto denota la importancia de sospechar y diagnosticar de manera oportuna la malaria cerebral, con la finalidad de acceder al tratamiento requerido y evitar secuelas neurológicas a largo plazo.

PALABRAS CLAVE. Malaria, meningitis, meningoencefalitis, *Plasmodium vivax*.

ABSTRACT

In nations facing tropical infectious diseases, malaria has great relevance, being one of the most serious diseases, characterized by multiple systemic manifestations which seldomly compromise the central nervous system as a complication. This is why we present a clinical case that is characterized by the course of meningoencephalitis associated with malaria, denoting the relevance of suspecting and diagnosing cerebral malaria in a timely manner, in order to access the required treatment and to avoid long-term neurological sequelae.

KEY WORDS. Malaria, meningitis, meningoencephalitis, *Plasmodium vivax*.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Daniela Duque Montoya. Tel.: (601) 861-5555 / 861-6666.

Introducción

Aunque se han logrado avances en el control de los brotes de paludismo en países endémicos de América Latina, en donde se ha demostrado una tendencia decreciente en los reportes actuales, este sigue siendo un importante problema de salud pública (1).

La malaria en el ser humano es causada por cinco especies de parásitos eucariotas unicelulares del género *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*), principalmente las especies *P. falciparum* y *P. vivax*. Es transmitido a través de la picadura de los mosquitos hembras *Anopheles spp.* infectadas por *Plasmodium*. La malaria provocó cientos de miles de muertes en 2015, principalmente en los niños de África y amenaza a casi la mitad de la población mundial (2). Por otra parte, una de las complicaciones graves de malaria es la malaria cerebral (MC), en la cual los sobrevivientes pueden tener secuelas, como eventos convulsivos, ataxia, hemiplejía, paresia y déficit neurocognitivos hasta en un 25% (3,4).

En Colombia es un grave problema de salud pública con un patrón de transmisión endémica. La especie más prevalente es el *P. vivax*, ya que el 70% de los casos notificados corresponden a él. Adicionalmente, cada especie del género *Plasmodium* está en la capacidad de generar diversas manifestaciones clínicas, aunque *P. falciparum* engloba y relaciona en una más alta proporción la sintomatología grave, entre ellos la MC (5). Otras especies, puntualmente *P. vivax*, se ha correlacionado con complicaciones graves (3).

A continuación, se presenta el caso de un hombre de 39 años de edad con nexo epidemiológico para malaria en quien se confirma la patología, y que posteriormente presenta alteración del estado y contenido de la conciencia,

sufre el primer evento convulsivo de su vida, y se confirma el proceso de meningoencefalitis por los hallazgos clínicos y paraclínicos; lo anterior se asocia a parasitemia por *P. vivax*, con excelente respuesta terapéutica y sin secuelas neurológicas aparentes al corto plazo.

Presentación del caso

Un paciente masculino de 39 años de edad sin antecedentes patológicos que trabaja en el área rural en el departamento del Chocó se presentó al servicio de urgencias con fiebre, astenia, adinamia e ictericia; considerando nexo epidemiológico y sintomatología se sospechó malaria. Se identificó infección por *P. vivax* y se dio manejo ambulatorio con cloroquina y primaquina, siguiendo el esquema con una excelente adherencia terapéutica. Reingresó tras presentar, en las últimas 48 horas, cuadro de agitación psicomotora, conductas heteroagresivas y episodios recurrentes de alteración del estado y contenido de conciencia asociados a posturas y movimientos anormales de las cuatro extremidades, de duración inferior a 2 minutos y, seguidamente, comportamientos no apropiados. En la evaluación inicial se encontró al paciente taquicárdico (frecuencia cardíaca: 98 latidos por minuto), escleras ictéricas, hemorragia subconjuntival bilateral y desorientado en tiempo. El resto del examen neurológico no presentó alteraciones.

Inicialmente se realizó una tomografía computarizada de cráneo en la que se visualizaron hipodensidades subcorticales en la topografía de las cortezas motoras, acompañadas de discretas zonas de borramiento de surcos cerebrales hacia las regiones parieto-occipitales. Los estudios complementarios mostraron trombocitosis, elevación de enzimas hepáticas y un recuento parasitario de *Plasmodium vivax* de 6680 parásitos/ul.

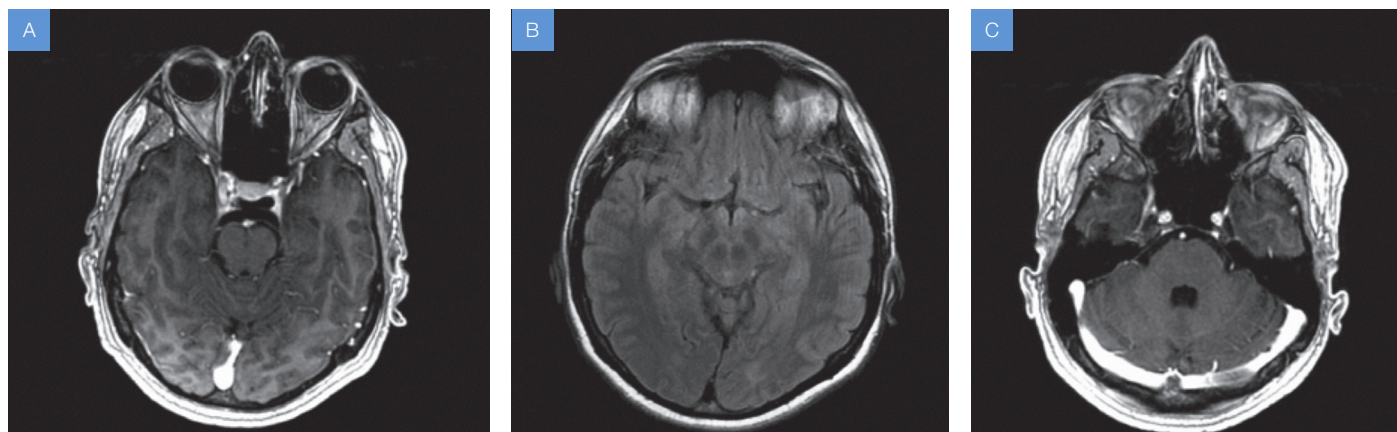


Figura 1A. T1 contrastado (axial). B: T1 contrastado (axial). C: T2 FLAIR (axial).

Neurología indicó punción lumbar y resonancia magnética cerebral contrastada ante la sospecha de MC, aclarando que usualmente el mayor compromiso en el sistema nervioso central (SNC) se genera por *P. falciparum*, por lo que se solicitó nueva gota gruesa para evaluar la posibilidad de infección mixta (*P. vivax* + *P. falciparum*), adicionalmente, dado el proceso fisiopatológico de congestión venosa y arteriolar relacionado a invasiones del SNC, se indicó artesunato intravenoso, tres dosis iniciales de 165,6 mg por dosis (2,4 mg/kg/dosis IV), con estricta vigilancia en la unidad de cuidado intensivo, dado el riesgo de mayor complicación.

El estudio de líquido cerebroespinal mostró un citoquímico con hiperproteínoorraquia y pleocitosis neutrofílica que confirmó el proceso de inflamación/infección meníngea.

La resonancia magnética nuclear cerebral reflejó alteración en la intensidad de señal hacia las cisternas basales y, en menor grado, hacia los surcos de la convexidad con incremento en la intensidad de señal en las secuencias T1, FLAIR y leve captación leptomeníngea especialmente adyacente hacia las folias cerebelosas; hallazgos en relación a un proceso inflamatorio leptomeníngeo en el contexto de compromiso cerebral por malaria (Fig. 1).

Por lo tanto, se confirmó el curso de meningoencefalitis asociada a malaria como agente etiológico *P. vivax*. El paciente completó un esquema terapéutico con indicación de antimalárico oral (artemeter + lumefantrina 4 tab./hora 0, 8, 24, 36, 48, 60 (24 tabletas) + primaquina 15 mg, 1 tab vía oral cada día durante 14 días. Obtuvo una excelente evolución clínica sin secuelas neurológicas evidentes.

Discusión

Reportamos un caso de meningoencefalitis por *P. vivax* en un paciente adulto. La presentación típica de malaria corresponde a paroxismos de escalofríos, picos febriles (cada tres días para *P. vivax* y *P. falciparum*, excepto para *P. malariae* que ocurre cada cuatro días) y sudoración profusa debido a la multiplicación asexual de las etapas intraeritrocíticas del *Plasmodium*, etapa clave al reestructurar los eritrocitos del huésped para la citoadherencia y secuestro al endotelio vascular (3,6).

Clínicamente, la MC se define como una alteración del estado de conciencia o coma dado por un puntaje <11 en la escala de coma de Glasgow, en exclusión de otras causas de encefalopatía, con evidencia de formas asexuales de *Plasmodium* en gota gruesa (3). Las manifestaciones neurológicas vistas con mayor frecuencia son la confusión, agitación, disminución de la capacidad de respuesta y somnolencia que progresa a estupor y coma (48 horas de duración); son infrecuentes las crisis epilépticas (suelen ser crisis tónico-clónicas generalizadas) y el estado epiléptico. En cuanto a los déficits neurológicos, se describen desde lesión de neurona cortical superior,

parálisis de la mirada vertical ascendente, postura de decorticación y descerebración, pérdida del reflejo corneal, psicosis, ataxia cerebelosa, hemiplejía y síndrome extrapiramidal, hasta retinopatía por malaria (aunque infrecuente, se caracteriza por palidez en mácula o retina periférica, decoloración en vasos, hemorragias retinianas, exudados algodinosos y edema de disco óptico); esta última es clave para diferenciar, con una sensibilidad y especificidad del 90%, entre un coma inducido por malaria y uno de otra causa (3,6).

El compromiso neurológico por este parásito aún no se comprende completamente, aunque dos teorías brindan una explicación subyacente a la neuropatogenia de la MC: 1) la "hipótesis mecánica" (se basa en la citoadherencia capilar cerebral y secuestro de hematíes parasitados) y 2) la hipótesis de la "tormenta de citocinas" (se basa en el estado inmunológico del huésped, respuesta inmunológica a la infección y liberación de citoquinas que afectan la estructura endotelial cerebral) (4,7).

El diagnóstico se debe considerar en pacientes procedentes del área endémica de malaria, sumado a la alteración neurológica respectiva de MC y los estudios de extensión una vez descartados otros agentes etiológicos de meningoencefalitis. El citoquímico del LCE, como se ha descrito en la mayoría de reportes de casos, suele ser normal, a diferencia del caso de nuestro paciente, que presentó hiperproteínoorraquia y pleocitosis neutrofílica como suele verse en cuadros de inflamación/infección meníngea (3).

En cuanto a los estudios de imagen, varios informes de resonancia magnética en la MC han revelado cambios de señal focales o difusos en el centro semioval, cuerpo calloso, tálamo y corteza insular; también se describen desmielinización y microinfartos de los hemisferios cerebelosos, hiperintensidades en las imágenes ponderadas, secuencias T2 o FLAIR secundarias a edema, isquemia, lesión tóxica o gliosis (8).

La Organización Mundial de la Salud considera malaria grave cuando aparece disminución del nivel de conciencia, signos neurológicos, disfunción renal, shock, hipotensión, recuento de parásitos >5%, hematocrito <15%, signos de sangrado, coagulación intravascular diseminada, ictericia, edema pulmonar, hipoxia, acidosis o hipoglucemia (9).

Sobre la base de la definición de paludismo grave, dentro de la cual nuestro paciente cursó con infección por *P. vivax* asociada a alteraciones del sistema nervioso central y concomitantes cambios en resultado de líquido cerebroespinal (10), y teniendo en cuenta que la muerte por paludismo grave podía ocurrir en las primeras 24 a 48 horas de iniciados los síntomas, se prefirió el inicio del tratamiento con artesunato parenteral de forma inmediata con dosis de 2,4 mg/kg/dosis hasta que el paciente tolerara la vía oral, ya que los estudios han demostrado disminución del tiempo de depuración de parasitemia,

TABLA 1. RESULTADOS DE LOS EXÁMENES PARACLÍNICOS SOLICITADOS AL REINGRESO A URGENCIAS

Paraclínicos	Resultado	Interpretación
Hemograma	Hemoglobina, 13,3 g/dl; hematocrito, 33,3; leucocitos, 7000 u/l Neutrófilos, 3660 u/l Linfocitos, 2480 u/l Eosinófilos, 300 u/l Plaquetas, 830.000 u/l	Trombocitosis
Fosfatasa alcalina	228,37 u/l	Elevada
Gamma-glutamyl-transferasa (GGT)	405,5 u/l	Elevada
Recuento parasitario: <i>P. vivax</i>	6680 parásitos u/l	
Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCE) citoquímico		
Aspecto	Agua de roca	Normal
Color	Transparente	Normal
pH	8,0	
Densidad	1025	
Glucosa	56,0 mg/dl	Normal (referencia 40-70 mg/dl)
Proteínas	57,9 mg/dl	Hiperproteorraquia (referencia 15-45 mg/dl)
Leucocitos	20 U/mm ³	Pleocitosis
Neutrófilos	100%	Pleocitosis neutrofílica
Hematíes	0	

además de reducción de días de hospitalización en unidades de cuidados intensivos, como se describió en el estudio TropNet sobre paludismo grave (11). La mortalidad por MC oscila entre el 15% y el 25% con los mejores tratamientos disponibles, y alrededor del 25% de los supervivientes sufren secuelas que incluyen déficit cognitivo y sensorial, epilepsia y discapacidad física (12).

Conclusiones

Esta revisión aspira a considerar la heterogeneidad de los signos, síntomas y alarmas clínicas durante el abordaje de pacientes con infección por MC, que es una presentación de malaria grave predominante en áreas

endémicas, considerada una condición potencialmente mortal, como sucede con la mayoría de las infecciones del SNC. Es importante identificar tempranamente sus manifestaciones y tener herramientas para lograr una adecuada interpretación de los paraclínicos que, enlazados con una adecuada anamnesis, permiten llegar a un pronto diagnóstico con la finalidad de dar inicio temprano al tratamiento, para reducir la mortalidad y la discapacidad. El manejo del paciente con malaria complicada debe ser multidisciplinario; esto presenta un gran reto para los intensivistas y los neurólogos, entre otras especialidades. La investigación clínica tiene un papel importante al permitir conocer aún más la fisiopatología de la MC, en lo que se debe trabajar para identificar nuevas dianas terapéuticas. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, et al. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. *Malar J* 2017;16:273
2. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, et al. Malaria. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:1-24
3. Cartagena Y, Toro EM. Malaria cerebral. *Acta Neurol Colomb* 2021;37:148-53
4. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, et al. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J* 2020;19:1-12
5. WHO. Severe Malaria. *Trop Med Int Heal* 2014;19:131
6. Hora R, Kapoor P, Thind KK, Mishra PC. Cerebral malaria – clinical manifestations and pathogenesis. *Metab Brain Dis* 2016;31:225-37
7. Thakur K, Zunt J. Tropical neuroinfectious diseases. *Contin (Minneapolis)* 2015;21:1639-61
8. Patients M, Distinct R. Magnetic resonance imaging of cerebral malaria patients reveals distinct pathogenetic processes in different parts of the brain. *Clin Sci Epidemiol* 2017;2:e00193-17
9. Arboleda Sánchez JA, Aguilar Urbano VM, García Rodríguez FJ, Mata Vázquez MI. Malaria grave por *Plasmodium falciparum*. *Med Intensiva* 2010;34:574
10. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al. Malaria. *Lancet* 2013;383:723-35
11. Kurth F, Develoux M, Mechain M, et al. Intravenous artesunate reduces parasite clearance time, duration of intensive care, and hospital treatment in patients with severe malaria in Europe: The TropNet severe malaria study. *Clin Infect Dis* 2015;61:1441-4
12. Bruneel F. Malaria cerebral humana: minirrevisión de 2019. *Rev Neurol (París)* 2019;175:445-50