

REVISIÓN DE TEMA

Malaria cerebral

CARLOS HUGO ZAPATA ZAPATA, SILVIA BLAIR TRUJILLO

LA MALARIA CEREBRAL (MC) es la complicación más frecuente de la malaria por *P. falciparum*; aproximadamente el 90% de las personas que la han padecido se recuperan completamente sin secuelas neurológicas. Aún no se conoce con claridad su patogénesis pero se han postulado cuatro hipótesis o mecanismos posibles: 1) citoadherencia y secuestro de glóbulos rojos parasitados en la microvasculatura cerebral; 2) formación de rosetas y aglutinación de glóbulos rojos parasitados; 3) producción de citoquinas y activación de segundos mensajeros y, 4) apertura de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, queda un interrogante sin resolver aún: ¿qué proceso se lleva a cabo para que el parásito, desde el espacio microvascular, pueda interferir transitoriamente con la función cerebral? Recientemente se ha utilizado el precursor de la proteína β -Amiloide como un marcador de daño neuronal en MC; este precursor será de gran ayuda en futuras investigaciones realizadas en nuestro medio que aporten información para comprender la patogénesis de la MC.

PALABRAS CLAVE

MALARIA CEREBRAL

COMPLICACIONES

EPIDEMIOLOGÍA

PROTEÍNA BETA-AMILOIDE

.....
CARLOS HUGO ZAPATA ZAPATA, Joven Investigador, Grupo Malaria, y Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. SILVIA BLAIR TRUJILLO, Médica e Investigadora, Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

DEFINICIÓN

“**LA MALARIA CEREBRAL (MC)** es una encefalopatía difusa potencialmente reversible” (1), cuyo diagnóstico requiere la presencia de los siguientes criterios: 1) estado de coma, determinado en adultos por la escala de coma de Glasgow modificada (tabla 1) y en lactantes por la escala de coma de Blantyre (tabla 2); 2) la exclusión de otras encefalopatías, especialmente la meningitis bacteriana y, si es posible, la encefalitis viral prevalente localmente; 3) el hallazgo de formas asexuales del *P. falciparum* en la gota gruesa (2); puede cursar con o sin convulsiones; si se presentan, el coma debe persistir por más de 6 horas después del episodio convulsivo, descartando de esta forma un coma postictal transitorio (2,3).

EPIDEMIOLOGÍA

CADA AÑO LA MALARIA, en el ámbito mundial, afecta entre 300 y 500 millones de personas y causa la muerte de 1 a 1.5 millones (2,3); es la principal causa de muerte de origen parasitario en todo el mundo (4). Es causada por un parásito protozoario del género *Plasmodium* y sólo cuatro especies logran infectar al ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (5).

La especie que causa más complicaciones es el *P. falciparum* (6), ya que puede producir en el hospedero anemia grave (hemoglobina < 7g/dL), coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) caracterizado por taquipnea (frecuencia respiratoria > 40/minuto) y disnea súbita; falla hepática con ictericia, hipoglicemia severa (glucosa sanguínea < 40 mg/dL), insuficiencia renal aguda, edema pulmonar y MC (2,5).

La presentación clínica más frecuente y fatal de la malaria complicada por *P. falciparum* es la MC (7,8)

responsable de más del 10% de los casos de hospitalización por malaria complicada en zonas endémicas y de más del 80% de los casos fatales por malaria complicada (7).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes adultos que sufren MC se recuperan completamente sin secuelas neurológicas y sólo el 10% de los que han sufrido un coma profundo, principalmente los niños menores de 10 años, quedan con secuelas neurológicas como: ceguera cortical, sordera, hemiplejía, ataxia cerebelosa, disartria y alteraciones de la personalidad con psicosis crónica (9,10).

La mortalidad por MC aumenta en asociación con la falla funcional de los órganos vitales como el corazón, los pulmones o los riñones; en promedio tanto en adultos como en niños la mortalidad varía entre 18 y 20% (3).

PATOGÉNESIS

LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS reportados en las biopsias cerebrales de pacientes con MC muestran “macroscópicamente: edema cerebral moderado en la mayoría de los casos, hemorragia petequeal difusa preferentemente en la sustancia blanca y coloración gris pizarra en la corteza cerebral debido al pigmento malárico” (11), “microscópicamente: engrosamiento de los capilares y vénulas cerebrales con glóbulos rojos parasitados (GRP) y glóbulos rojos no parasitados (GRNP); el endotelio no demuestra daño microscópico, pero la tinción inmunohistoquímica sugiere activación endotelial y daño de la barrera hematoencefálica (BHE)” (3); en el 33% de los casos se observa al microscopio en períodos tardíos el granuloma malárico de Dürck formado por reacciones gliales y respuesta inmunológica celular en las zonas de necrosis vascular del sistema nervioso central (4,12).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la MC no son concluyentes a la hora de correlacionarlos con los hallazgos histopatológicos, dejando interrogantes como estos: ¿qué proceso se lleva a cabo para que el GRP, que se encuentra en el espacio vascular, pueda interferir con la función cerebral induciendo el estado de coma y la muerte? (13), y ¿por qué, a pesar del estado de coma que caracteriza a los pacientes con MC, la respuesta más común al tratamiento es que se resuelva completamente sin dejar ninguna secuela neurológica? (1,10).

Sin embargo, se han propuesto cuatro hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el origen de la MC; ellos son: 1) citoadherencia y secuestro; 2) formación de rosetas y aglutinación de GRP; 3) producción de citoquinas y activación de segundos mensajeros; 4) apertura de la BHE. A continuación se describe cada uno de ellos.

1. Citoadherencia y secuestro

“**EL SECUESTRO** es el resultado de la citoadherencia de GRP en el endotelio microvenular” (14). La citoadherencia es mediada por receptores que se encuentran en el endotelio microvascular tales como:

- La molécula-1 de adherencia intracelular (ICAM-1) y la selectina endotelial (selectina E) son receptores que se expresan principalmente en los capilares cerebrales debido posiblemente a la influencia del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (7); en pacientes con MC se ha encontrado efectivamente aumento de ICAM-1 y de selectina E en la microvasculatura cerebral (3,6,13,15).
- El CD36 se encuentra de forma constitutiva en los monocitos, las plaquetas y, especialmente, las células endoteliales del cerebro, es decir, que no necesita una citoquina para su expresión endotelial (3).

- El condroitinsulfato A (CSA) se expresa en la placenta y es causante del secuestro de GRP en la malaria del embarazo (16).

Los ligandos para la adhesión a los receptores endoteliales se encuentran en la membrana celular de los GRP donde se forman protuberancias electrodenas llamadas Knobs (17); estos se componen de proteínas sintetizadas por el parásito que luego son transportadas hasta la membrana celular del GRP para interactuar con las proteínas del citoesqueleto (6). Se ha reportado que para la formación de Knobs (18), la proteína rica en histidina asociada a Knobs (KAHRP) y la proteína asociada a la membrana eritrocítica de alto peso molecular 2 (PFEMP2) deben interactuar con la banda 3 del citoesqueleto del GRP.

La proteína de la membrana eritrocítica derivada del *P. falciparum* (PFEMP1) es el ligando mejor caracterizado del GRP; se ubica en los Knobs y pertenece al grupo de proteínas altamente polimórficas codificadas por una familia de genes llamados “genes var” (6,15).

La PFEMP-1 posee varios dominios que le sirven para unirse a diferentes receptores celulares:

- El interdominio rico en cisteína (CIDR) se une al CD₃₆ (15,18,19).
- El dominio ligador de Duffy (DBL) se divide en cinco regiones: alfa, beta, gama, delta y épsilon, de las cuales sólo se han identificado el receptor endotelial DBL-beta que se une al ICAM-1 y el DBL-gama que se une al CSA (15,18).

La citoadherencia ocurre principalmente en capilares y vénulas (15), puesto que en el lecho arterial debe soportar grandes presiones del flujo sanguíneo (20) que podrían deshacer las uniones entre los GRP y el endotelio; además, en los lechos capilar y venular se presenta un medio adecuado para la reproducción del parásito, debido a que es relativamente hipóxico y pre-

viene el paso del GRP por el bazo evitando así la depuración del plasma (3).

El secuestro de las formas maduras del parásito en la microvasculatura cerebral, se ha postulado como la principal causa de MC (21); sin embargo, muchos autores han afirmado que hay poca relación entre el secuestro y las manifestaciones clínicas de la MC (3). Aunque Rigatin y colaboradores demostraron en 1990 una relación directamente proporcional entre el grado de secuestro de GRP y la profundidad del coma, otros autores sugieren que la MC podría ocurrir en ausencia de secuestro cerebral; esta discrepancia se puede explicar por “el intervalo variable entre el comienzo del tratamiento antimalárico y la muerte del paciente con MC; los casos no fatales con secuestro cerebral reciben tratamiento a tiempo; en contraste, en los casos fatales con secuestro cerebral el tratamiento es más tardío” (3).

El secuestro de GRP contribuye a la obstrucción vascular y ha dado origen a la hipótesis de la obstrucción mecánica vascular por GRP (13); esta hipótesis es muy controversial debido a que en la MC la mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas neurológicas, a diferencia de lo que pasaría si la microvasculatura cerebral se obstruyera, produciendo isquemia y muerte celular.

2. Formación de rosetas y aglutinación de GRP

LAS ROSETAS se forman por la unión de varios GRNP alrededor de GRP (15); esta unión es mediada por cuatro receptores de rosetas identificados en los GRP (6):

- CD36: es una molécula de adherencia que sólo se expresa en glóbulos rojos inmaduros.
- Los antígenos de los grupos A y B son moléculas de adherencia que sólo se encuentran en GR de grupos sanguíneos diferentes al grupo O.

- El receptor del complemento-1 (CR_1) se encuentra ampliamente distribuido en la superficie de los GR.
- Los glicosaminoglicanos de heparán sulfato (HS-GAG) se encuentran en la superficie de los GR, son sensibles al grupo sanguíneo O y a la heparina.

Las rosetas se pueden romper por un cambio fuerte del flujo sanguíneo, aunque se vuelven a formar en una zona más distal, agravando la obstrucción venular (22).

La aglutinación se forma por apilamiento de GRP unidos al endotelio vascular (15); sin embargo, no se ha logrado ubicar claramente en el proceso fisiopatológico de la MC (3).

Tanto las rosetas como la aglutinación de GRP han sido implicadas en la patogénesis de la MC, aunque la mayoría de los estudios no lo han logrado demostrar (3).

3. Producción de citoquinas y activación de segundos mensajeros

“**Los GRP** estimulan la respuesta inmune induciendo una gran expansión clonal de linfocitos Th1 los cuales producen principalmente interferón gama ($INF-\gamma$); éste estimula los monocitos circulantes para que produzcan TNF-soluble y para aumentar a su vez la expresión del TNF-transmembrana. Ambas formas interactúan con el TNFR2, un receptor del endotelio cerebral probablemente estimulado por los GRP circulantes localmente, para establecer una regulación positiva con el receptor ICAM-1, también presente en el endotelio cerebral; el aumento del ICAM-1 endotelial adhiere y une fuertemente las plaquetas circulantes al endotelio de la microvasculatura cerebral” (7) llevando a dos importantes consecuencias:

1. Causando un incremento en la adhesividad de los GRP y los leucocitos al endotelio microvas-

cular lo que contribuye a la obstrucción de vasos sanguíneos, la isquemia y la disfunción neuronal (7,15).

2. Potenciando la muerte endotelial originada por el TNF- α , que da como resultado la ruptura de los vasos sanguíneos, corroborando el hallazgo de hemorragias cerebrales (7,15).

La concentración plasmática de citoquinas proinflamatorias es muy alta en la MC (3); las principales son:

- a) El TNF- α que tiene funciones importantes en las respuestas inmune y no inmune (23); en el hipotálamo induce fiebre; la administración de anti-TNF monoclonal logró disminuir la temperatura corporal en pacientes con malaria complicada (24); en el páncreas estimula la producción de insulina; en la médula ósea se comporta como un factor antieritropoyético; en las células endoteliales del cerebro induce la expresión del ICAM-1 y dentro de las células fagocíticas induce la producción de óxido nítrico (ON) (6,24,25).
- b) El INF- γ que tiene acción autocrina sobre los monocitos/macrófagos aumentando su capacidad fagocítica, estimulando la producción de radicales libres de oxígeno e incrementando la expresión de la óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS) con aumento de la producción de ON y amplificación de la respuesta inmune celular de tipo Th1 (16,26).
- c) IL-1: producida por las células mononucleares del sistema inmune, es importante por la inducción de fiebre desde el hipotálamo, junto con el TNF- α y la IL-6 (6).
- d) ON -segundo mensajero-: “la generación del ON en las neuronas se lleva a cabo por la acción de una enzima constitutiva, llamada óxido nítrico-sintetasa constitutiva (nNOS) la cual se activa

por aumento del Ca⁺⁺ intracelular a través de los canales N-metil-D-aspartato (NMDA) activados por glutamato” (23); cuando los canales NMDA se cierran, el Ca⁺⁺ disminuye, entonces la nNOS se inactiva.

La otra enzima generadora de ON, la iNOS que se encuentra presente en muchos tejidos, incluyendo las paredes de los vasos sanguíneos y las células gliales, no se afecta por los cambios en la concentración de Ca⁺⁺ sino que es estimulada por las concentraciones plasmáticas de citoquinas y toxinas maláricas (27,28).

Es así como las neuronas pueden controlar su sobreproducción de ON, mediante el cierre de los canales NMDA, pero no pueden controlar la producción de ON proveniente de la iNOS; además el ON proveniente de la iNOS inhibe los canales de NMDA y de esta forma el ON controlable proveniente de la nNOS (28).

“El ON se difunde rápidamente en el parénquima cerebral desde los vasos sanguíneos, y allí puede activar la guanilato-ciclasa neuronal (GCN); el incremento de cGMP podría subsecuentemente inducir la producción de ON por las neuronas y en consecuencia este aumento causaría disfunción cerebral como respuesta al ON” (27,28).

Debido al aumento de las citoquinas proinflamatorias en la MC, se generó la hipótesis de que las citoquinas eran las responsables del coma. Clark y colaboradores en 1992 (27) sugirieron que el TNF- α induce la producción de ON el cual interfiere con la transmisión sináptica causando coma. Otros estudios más recientes recopilados por Newton en el año 2000 (3) indican que el aumento en la concentración plasmática de las citoquinas proinflamatorias es proporcional al grado de severidad de la enfermedad; así un paciente que sólo tiene MC va a tener menos concentración plasmática de citoquinas que un paciente con MC y otra complicación malárica.

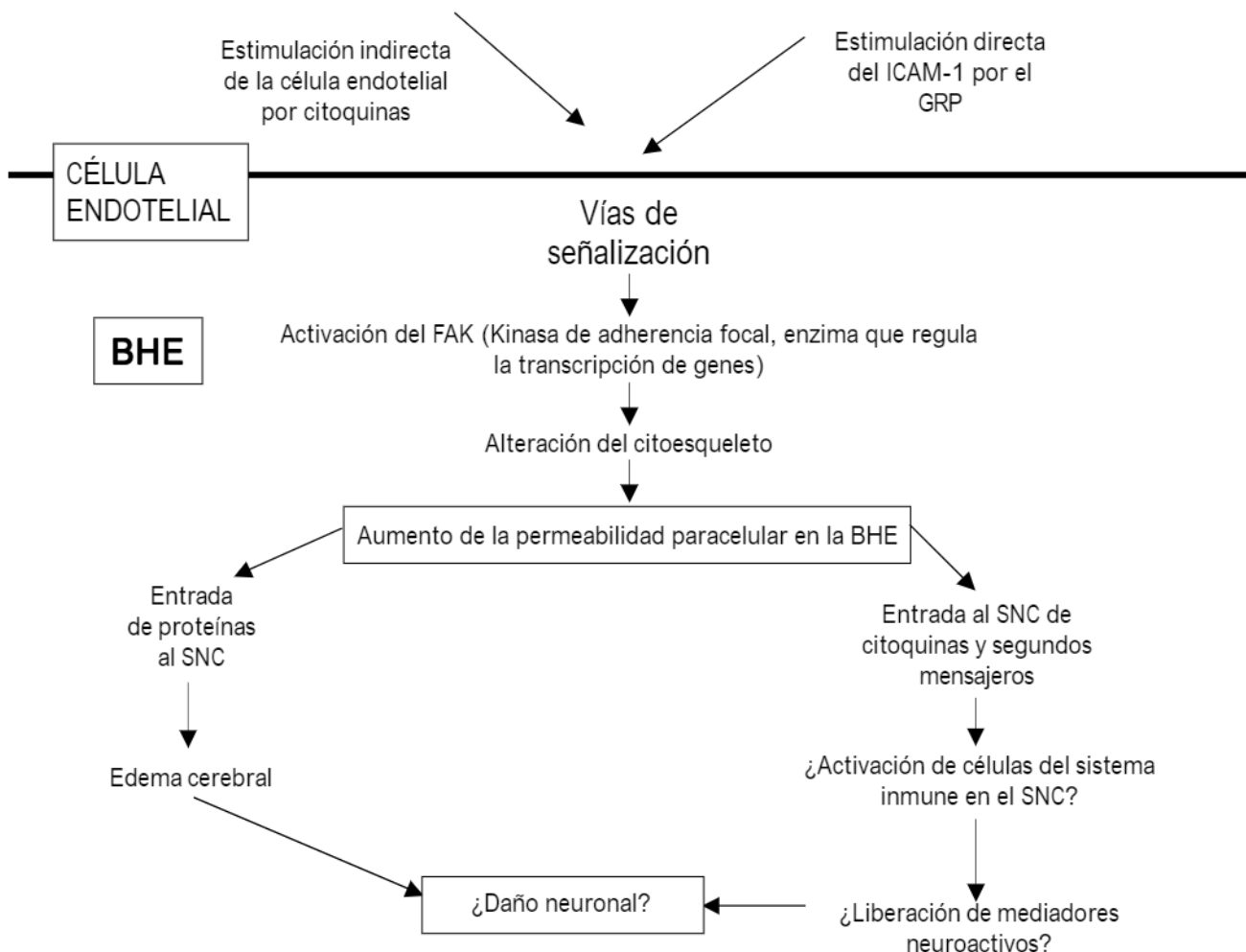
4. Apertura de la barrera hematoencefálica (BHE)

LA BHE es una barrera natural, estructural y funcional que existe entre los vasos sanguíneos y el parénquima cerebral; regula el paso de iones y moléculas de los vasos sanguíneos hacia el cerebro y controla la entrada de las células del sistema inmune al SNC (13); la BHE está conformada por células endoteliales, la membrana basal y células perivasculares como los pericitos, monocitos

perivasculares, astrocitos y microglías; las células endoteliales forman uniones fuertes entre sí construyendo una barrera física entre el espacio vascular y el cerebro.

Adams y colaboradores publicaron en 2002 (13) un modelo hipotético para explicar los cambios moleculares que sufre la BHE en la MC pero aclararon que estos cambios no son específicos de esta enfermedad sino que se pueden presentar también en otras encefalopatías (figura N° 1).

Figura N° 1
POSIBLE MECANISMO DE APERTURA DE LA BHE EN MC



Esquema elaborado a partir de Adams y colaboradores 2002 (13).

En la patogénesis de la MC queda aún el siguiente interrogante: ¿cómo hacen los GRP ubicados en el espacio vascular para inducir alteraciones transitorias en el SNC? Se debe tener en cuenta la función de la BHE al responder tal interrogante, ya que ésta es la que regula la entrada de diferentes moléculas al SNC. Por técnicas de inmunohistoquímica en cerebros de pacientes con MC se ha reportado activación endotelial con aumento de moléculas de adherencia, en especial el ICAM-1 (29) lo cual puede sugerir una modificación estructural de la BHE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CLÍNICAMENTE LA MC se puede presentar de diferentes formas (26), debido a que cursa con una o varias manifestaciones sistémicas o incluso las precede. Marsh y colaboradores en 1996 llevaron a cabo un estudio sobre la fisiopatogenia de la MC en niños africanos (30) y propusieron 4 grandes grupos de presentaciones clínicas que inducen el coma (figura N° 2); ellas son: alteraciones neurológicas, alteraciones metabólicas, convulsiones y otras alteraciones.

Alteraciones neurológicas

EL CUADRO NEUROLÓGICO en la MC es el de una lesión simétrica de la neurona motora superior:

- Reflejos osteotendinosos: varían desde reflejos aumentados (+ + + / + + +) y clonus (+ + + + / + + +), principalmente del reflejo aquiliano, hasta arreflexia total (0 / + +) considerada como un signo ominoso (11), donde + + es el valor normal de referencia.
- Reflejos cutáneos y abdominales: usualmente están ausentes (31) lo que indica alteraciones del sistema piramidal.

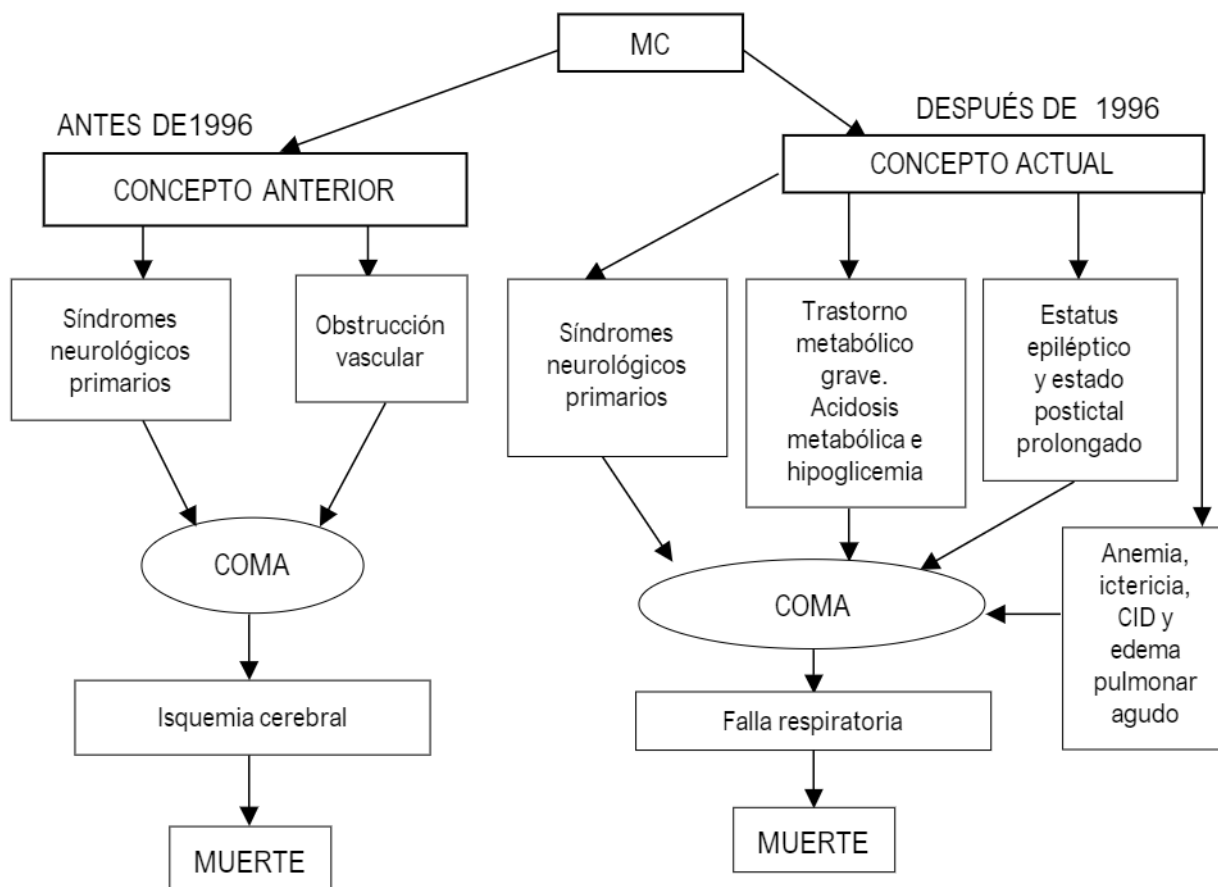
- Rigidez de nuca: es frecuente en adultos y simula un síndrome meníngeo (3,11).
- Agitación psicomotora: es infrecuente en la MC (11); simula una intoxicación alcohólica o un episodio de psicosis aguda.
- Rigidez: puede ser de descerebración o de decorticación e indica disfunción del tallo cerebral; progresa a falla cardíaca y respiratoria (3).
- Hallazgos oculares: en los pacientes febriles (>38 °C) e inconscientes es común encontrar mirada divergente (2), con pupilas reactivas a la luz y con reflejos oculocefálicos y oculovestibulares normales (2,3) lo que descarta alteraciones en la integridad del tallo cerebral.

En el fondo de ojo es raro encontrar papiledema (2,31). Las hemorragias retinianas (HR) se encuentran en el 15% de los adultos (3) y entre 35% y 40% de los niños (32) con MC; se caracterizan por tener un centro pálido con bordes en "llama" (3); usualmente están ubicadas alrededor de la mácula densa y su hallazgo se correlaciona fuertemente con un mal pronóstico (32) de la MC; con base en el hecho de que el cerebro y los ojos provienen de un mismo origen embrionario, el neuroectodermo, White y colaboradores (32) encontraron una relación directamente proporcional entre el número de HR observadas en el fondo de ojo y el número de hemorragias en la sustancia blanca de los cerebros de pacientes que murieron por MC.

Alteraciones metabólicas

- Acidosis metabólica: causada por insuficiencia renal aguda (creatinina > 3 mg/dL, eliminación urinaria < 400 mL/24horas o <12 ml/kg/24 horas en niños), acidosis láctica (lactato venoso > 6 mmol/L) o por ambas (2).
- Hipoglicemia: glucosa sanguínea < 40 mg/dL (2.2 mmol/L) (2); ocurre en el 8% de los adultos y en el 20% de los niños con MC (3).

Figura N° 2
CURSO CLÍNICO DE LA MC OBSERVADO EN NIÑOS AFRICANOS



Adaptado de Marsh y colaboradores, 1996(30).

Convulsiones

SON FRECUENTES EN NIÑOS especialmente las de tipo tónico-clónico generalizadas (31) al igual que en adultos en los que su frecuencia varía entre 10% y 50% (3); las convulsiones motoras parciales son raras tanto en niños como en adultos y el estatus epiléptico, o sea, convulsiones continuas o recurrentes sin recuperación total de la conciencia entre una y otra convulsión (8), es muy raro en la MC (3).

Otras alteraciones (3)

- Anemia (hematocrito < 20% y hemoglobina < 7 g/dL).
- Ictericia y acidosis respiratoria.
- Edema pulmonar agudo y CID.

El pronóstico de la MC depende en gran medida de la coexistencia y tratamiento de la falla renal, la ictericia grave y la acidosis metabólica (3).

DIAGNÓSTICO

EL DIAGNÓSTICO DE LA MC se fundamenta en la presencia de un estado de coma determinado en adultos por la escala de coma de Glasgow modificada (Tabla 1) y en lactantes por la escala de coma de Blantyre (Tabla 2), con exclusión de otras encefalopatías especialmente la meningitis bacteriana y la encefalitis viral, y en el hallazgo de formas asexuales del *P. falciparum* en la gota gruesa (2).

Ayudas diagnósticas

- La punción lumbar ayuda a descartar o confirmar la meningitis bacteriana (11).
- El examen del fondo de ojo es útil para observar las HR que se correlacionan fuertemente con el daño cerebral (32).
- El electroencefalograma (EEG) es una ayuda diagnóstica poco específica para MC; se requieren más estudios para lograr una mejor estandarización principalmente en el diagnóstico de secuelas neurológicas como las convulsiones sutiles en niños que hayan padecido MC (33).
- La resonancia magnética (RM) es de poca ayuda en el estudio inicial ya que solamente sirve para detectar infartos y hemorragias marcadas en el cerebro, pero puede en ocasiones definir secuelas neurológicas específicas (34).

TRATAMIENTO (35)

Conducta general

1. Confirmación parasitológica. Número de parásitos por mm^3 de sangre.
2. Monitorización de signos vitales.

3. Administración de quimioterapia antimalárica endovenosa y pasar a la vía oral tan pronto como sea posible (Tabla 3).
4. Las dosis se deben calcular en mg del medicamento por kg de peso corporal del paciente; conviene pesar al paciente, sobre todo si es un niño.
5. Una buena atención de enfermería es parte muy importante del tratamiento (3):
 - Vigilar que la vía aérea esté permeable.
 - Cambiar de posición cada 2 horas.
 - Mantener el decúbito lateral.
 - Comprobar frecuentemente el paso gota a gota de los líquidos endovenosos.
6. Llevar al paciente con MC a la unidad de cuidados intensivos.
7. Si se administran líquidos endovenosos, controlar bien las entradas y pérdidas.
8. Tomar muestras de sangre para diagnóstico: hematocrito, hemoglobina, glicemia, recuento parasitario y otros exámenes según sean necesarios.
9. Vigilar frecuentemente la glicemia con el fin de detectar la aparición de hipoglicemia.
10. Pasar una sonda a vejiga pero retirarla tan pronto como ya sea innecesaria.
11. Examinar el fondo de ojo con el fin de detectar HR, ya que son de mal pronóstico.
12. Hacer punción lumbar para descartar meningitis.
13. Vigilar frecuentemente la respuesta al tratamiento evaluando la parasitemia por gota gruesa y la evolución clínica del paciente.

Tabla 1
Definición del estado de coma en adultos
ESCALA DE COMA DE GLASGOW MODIFICADA (2)

| Respuesta al estímulo | Puntaje |
|------------------------------------|----------------|
| • Apertura ocular | |
| Espontánea | 4 |
| Al llamado | 3 |
| Al dolor | 2 |
| No hay respuesta | 1 |
| • La mejor respuesta verbal | |
| Orientado | 5 |
| Desorientado | 4 |
| Palabras inapropiadas | 3 |
| Sonidos incomprensibles | 2 |
| No hay respuesta | 1 |
| • La mejor respuesta motora | |
| Obedece órdenes | 5 |
| Localiza el dolor | 4 |
| Flexión al dolor | 3 |
| Extensión al dolor | 2 |
| No hay respuesta | 1 |

El total de la escala tiene un rango entre 3 y 14; un puntaje de 9 o menos indica estado de coma.

Tabla 2
Definición del estado de coma en lactantes
ESCALA DE COMA DE BLANTYRE (3)

| Respuesta al estímulo | Puntaje |
|-------------------------------|---------|
| • Verbal | |
| No llora | 0 |
| Llora inapropiadamente o gime | 1 |
| Llora apropiadamente | 2 |
| • Motor | |
| No específica o no responde | 0 |
| Retira al dolor | 1 |
| Localiza el dolor | 2 |
| • Visual | |
| No mueve los ojos | 0 |
| Mueve los ojos | 1 |

El total de la escala tiene un rango entre 0 y 5; un puntaje de 2 o menos indica estado de coma.

14. Identificar y tratar las infecciones asociadas.
15. Vigilar la función renal y la aparición de hematuria con examen de creatinina y citoquímico de orina, respectivamente.
16. Vigilar la temperatura corporal para evitar el riesgo de hipertermia.
17. Evitar los AINE y los corticosteroides, por el alto riesgo de hemorragias del tracto gastrointestinal.
18. Cuando el paciente se recupere del estado de coma, vigilar la aparición de signos de peligro tales como (35) vómito persistente, letargia, ictericia y coluria, anuria/oliguria, deshidra-

tación grave, hipotensión arterial, convulsiones y trastornos de la conciencia, trastornos hemorrágicos y dificultad respiratoria.

Conducta específica para MC (36):

1. Monitorizar y vigilar el nivel de conciencia, utilizando la escala de coma de Glasgow modificada en adultos y la escala de coma de Blantyre en lactantes.
2. Iniciar el tratamiento intravenoso con quinina (Tabla 3).
3. Administrar fenobarbital sódico 10 a 15 mg/kg en dosis única, para prevenir las convulsiones.

INQUIETUDES SURGIDAS DE LA REVISIÓN

Daño axonal

SIGNIFICA PÉRDIDA DE LA INTEGRIDAD NEURONAL, del transporte de las enzimas y sustancias químicas necesarias en la formación de neurotransmisores y de las sustancias asociadas con la actividad trófica de la neurona (1).

- El daño en el transporte dentro de la fibra nerviosa podría inducir una disfunción neurológica que estimule, en la mayoría de los casos, mecanismos de resolución sin dejar secuelas (1,2), o induzca daño neurológico irreversible.
- Los hallazgos de un estudio realizado por Medana y colaboradores en 2002 (1) sugieren que los axones son vulnerables a un amplio rango de lesiones cerebrales, las cuales suceden en la infección por *P. falciparum*.
- Por consiguiente, la interrupción en el transporte axonal podría representar una vía final común de disfunción neurológica en MC (1).

Estudios histopatológicos de personas que han muerto por MC (14) revelan una gran variedad de anomalías neurológicas, en las que se incluyen: a) cromatólisis: desplazamiento del núcleo y el nucléolo hacia la periferia, lo cual representa una producción activa de ribosomas y de proteínas; b) neuronofagia: agrupamiento de las microglías alrededor de partes de neuronas muertas y disminución del número de células gliales; todos estos cambios podrían ser resultado de la coexistencia de diferentes procesos patológicos como la hipoxia, la hipoglicemia, el edema cerebral, las hemorragias cerebrales y la inflamación (1).

El precursor de la proteína beta amiloide (PPA) como un posible marcador de daño neuronal en MC

EL PPA es una glucoproteína transmembrana sintetizada en las neuronas y de su proteólisis se deriva el beta-amiloide ($A\beta$) un péptido de 40 a 43 aminoácidos, con un peso de 4000 daltones; constituye el núcleo de las placas que se forman en pacientes con enfermedad de Alzheimer y del amiloide depositado en las paredes de los vasos sanguíneos de dichos pacientes (37).

El PPA se sintetiza y metaboliza continuamente dentro de las neuronas y tiene una función trófica sobre éstas; pero como toda proteína dentro de una célula, cuando cumple la función asignada se descompone y se elimina; el PPA es proteolizado normalmente por la enzima α -secretasa (ubicada en la membrana celular) produciendo fragmentos solubles extracelulares que se eliminan fácilmente (4).

El PPA tiene un transporte anterógrado rápido dentro del axón (del núcleo a las terminales nerviosas) por medio de su unión a la cadena ligera de la quinesina-I que es una proteína motora o de movimiento del microtúbulo, componente del citoesqueleto celular (38). Por lo tanto, un daño del citoesqueleto que interfiera con el transporte anterógrado del PPA como el daño axonal, provocará una acumulación proximal de dicho precursor. En la MC, como ya se mencionó, ocurre interrupción en el transporte axonal y se postula que este hecho podría representar una vía final común de disfunción neurológica (1); por consiguiente, si se interrumpe el transporte axonal se acumula el PPA en las zonas cerebrales lesionadas, las cuales se pueden detectar específicamente con inmunohistoquímica para el PPA (39). Por lo tanto, el PPA puede utilizarse como un posible marcador de lesión cerebral en pacientes que hayan muerto por MC (1,38,39).

Tabla 3.
TRATAMIENTO ANTIMALÁRICO DE MC (36)

| Medicamento y presentación | Dosis y vía de administración en adultos | Dosis y vía de administración en niños |
|--|--|---|
| Clorhidrato de quinina ¹ 600 mg/2 mL solución inyectable | Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 mL de dextrosa al 5% o al 10% en proporción de 5 a 10 mL/kg (máximo 500 mL) para pasar en 4 horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada 8 horas; disolver y pasar en 4 horas igual que la dosis inicial. Cambiar a sulfato de quinina, vía oral una vez que el paciente esté consciente, hasta completar 7 días de tratamiento. | Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 mL de dextrosa al 5% o al 10% en proporción de 5 a 10 mL/kg (máximo 500 mL) para pasar en 4 horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada 8 horas; disolver y pasar en 4 horas igual que la dosis inicial. Cambiar a sulfato de quinina vía oral una vez que el paciente esté consciente, hasta completar 7 días de tratamiento. |
| Sulfadoxina-pirimetamina. Tabletas de 500 mg y 75 mg, respectivamente | 1.500 mg de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina, en dosis única. Administrar, vía oral por sonda nasogástrica. | 25 mg/kg de sulfadoxina y 1 mg/kg de pirimetamina en dosis única. Administrar, vía oral por sonda nasogástrica. |
| Primaquina ² . Tabletas de 15 mg. Gametocitocida. | 45 mg en dosis única | Dosis única: 0.6 mg/kg. |

1. En niveles de máxima complejidad una alternativa útil es el gluconato de quinidina 15 mg/kg dosis de infusión pasado en 4 horas y mantenimiento de 7,5 mg/kg cada 8 horas, pasar a quinina por vía oral cuando el paciente esté consciente. Requiere monitorización continua.
2. Administrar únicamente al terminar el tratamiento.

Se sugiere entonces que la inmunohistoquímica para PPA puede considerarse como una herramienta de gran ayuda en nuestro medio para futuras investigaciones sobre MC.

SUMMARY

CEREBRAL MALARIA. A REVIEW

CEREBRAL MALARIA (CM) is the most common complication of *P. falciparum* malaria; nearly 90% of people who have suffered CM can recover without neurological problems. Currently there are four

hypotheses that explain pathogenesis of CM: cytoadherence and sequestering of parasitized red blood cells to cerebral capillaries; rosette formation and parasitized red blood cells agglutination; production of cytokines and activation of second messengers and opening of the blood-brain barrier. However the main question remains to be answered; how the host-parasite interaction in the vascular space interferes transiently with cerebral function? Recently, the beta amyloid precursor peptide has been employed as marker of neural injury in CM. It is expected that the beta amyloid precursor peptide will help to understand the pathogenesis of CM in complicated patients of endemic areas of Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. MEDANA I, DAY N, HIEN T, MAI N, BETHELL D, PHU N, et al. Axonal injury in cerebral malaria. *Am J Pathol* 2002; 160: 655-666.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Severe falciparum malaria. *Transact Royal Soc Trop Med Hygiene* 2000; 94: 1-90.
3. NEWTON C, HIEN T, WHITE N. Cerebral malaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 433-441.
4. COTRAN R, KUMAR V, COLLINS T. *Patología estructural y funcional*, 6ª ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2000: 267-273; 1.377-1.381.
5. MENDIS K, CARTER R. Clinical disease and pathogenesis in malaria. *Parasitol Today* 1995; 11: 2-14.
6. CHEN Q, SCHLICHTERLE M, WAHLGREN M. Molecular aspects of severe malaria. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 439-450.
7. LOU J, LUCAS R, GRAU G. Pathogenesis of cerebral malaria: Recent experimental data and possible applications for humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 810-820.
8. URIBE C, ARANA A, LORENZANA P. *Neurología*. 6ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2002: 255-262.
9. BREWSTER D, KWIATKOWSKI D, WHITE N. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990; 336: 1.039-1.043.
10. VAN M, PALMER A, JAFFAR S, SCHNEIDER G, KWIATKOWSKI D. Residual neurologic sequelae after childhood cerebral malaria. *J Pediatr* 1997; 131: 125-129.
11. SENANAYAKE N, ROMAN G. Neurological complications of malaria. *Southeast Asia J Trop Med Publ Health* 1992; 23: 672-680.
12. TORO GABRIEL. *Neurología Tropical*, 1ª ed. Colombia: Editorial Printer; 1983: 106-113.
13. ADAMS S, BROWN H, TURNER G. Breaking down the blood-brain barrier: signaling a path to cerebral malaria? *Trends Parasitol* 2002; 18: 360-366.
14. TURNER G. Cerebral malaria. *Brain Pathol* 1997; 7: 569-582.
15. MILLER L, BARUCH D, MARSH K, DOUMBO O. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002; 415: 673-679.
16. PIÑEROS G, BLAIR S. Malaria y embarazo. *Infectio* 2002; 6: 168-176.
17. LUSE S, MILLER L. *Plasmodium falciparum* malaria: ultrastructure of parasitized erythrocytes in cardiac vessels. *Am J Trop Med Hyg* 1971; 20: 655-660.
18. WISER MF. Cell and molecular biology of *Plasmodium*. Lecture notes. Página web: www.tulane.edu/~wiser/malaria/cmb.html:1-6.2001. Consulta Noviembre/2002.
19. GAMAIN B, SMITH J, MILLER L, BARUCH D. Modifications in the CD36 binding domain of the *Plasmodium falciparum* variant antigen are responsible for the inability of chondroitin sulfate A adherent parasites to bind CD36. *Blood* 2001; 97: 3.268-3.274.
20. NASH G, COOKE B, MARSH K, BERENDT A, NEWBOLD C, STUART J. Rheological analysis of the adhesive interactions of red blood cells parasitized by *Plasmodium falciparum*. *Blood* 1992; 79: 798-807.
21. WHITE N, HO M. The pathophysiology of malaria. *Adv Parasitol* 1992; 31: 83-173.
22. KAUL D, ROTH E, NAGEL R, HOWARD R, HANDUNNETTI S. Rosetting of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells with uninfected red blood cells enhances microvascular obstruction under flow conditions. *Blood* 1991; 78: 812-819.
23. CLARK I, YAMAN F, JACOBSON L. The biological basis of malaria disease. *Int J Parasitol* 1997; 27: 1.237-1.249.
24. KWIATKOWSKI D, MOLYNEUX M, STEPHENS S, CURTIS N, KLEIN N, POINTAIRE P, et al. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q J Med* 1993; 86: 91-98.

25. KWIATKOWSKI D, HILL A, SAMBOU I, TWUMASI P, CASTRACANE J, MANOGUE K, et al. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1990; 336: 1.201-1.204.
26. CLARK I, SCHOFIELD L. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today* 2000; 16: 451-454.
27. CLARK I, ROCKETT K, COWDEN W. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 1992; 340: 894-896.
28. CLARK I, ROCKETT K, COWDEN W. Proposed link between cytokines, nitric oxide and human cerebral malaria. *Parasitol Today* 1991; 7: 205-207.
29. SILAMUT K, PHU N, WHITTY C, TURNER G, LOUWRIER K, MAI N, et al. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol* 1999; 155: 395-410.
30. MARSH K, ENGLISH M, CRAWLEY J, PESHU N. The pathogenesis of severe malaria in African children. *Ann Trop Med Parasitol* 1996; 90: 395-402.
31. GARG R, KARAK B, MISRA S. Neurological manifestations of malaria: An update. *Neurology India* 1999; 47: 85-91.
32. WHITE V, LEWALLEN S, BEARE N, KAYIRA K, CARR R, TAYLOR T, et al. Correlation of retinal haemorrhages with brain haemorrhages in children dying of cerebral malaria in Malawi. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 2001; 95: 618-621.
33. CRAWLEY J, SMITH S, MUTHINJI P, MARSH K, KIRKHAM F. Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Arch Dis Child* 2001; 84: 247-253.
34. ROZE E, THIEBAUT M, MAZEVET D, BRICAIRE F, DANIS M, DESEILLIGNY C, et al. Neurologic sequelae after severe falciparum malaria in adult travelers. *Eur Neurol* 2001; 46: 192-197.
35. OPS. OMS. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* sin complicaciones en las Américas. Documento adaptado por un grupo de expertos reunidos en Manaus. Brasil. 1998: 1-20.
36. MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. Diario oficial 43956. norma técnica 31/03/2000.
37. MARTÍNEZ JM. Enfermedad de Alzheimer. ¿Qué es y cómo se produce? Página web: www.viatusalud.com/documento.asp?. 2002. Consulta Octubre/2002.
38. KAMAL A, ALMENAR-QUERALT A, LEBLANC J, ROBERTS E, GOLDSTEIN L. Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing beta-secretase and presenilin-1 requires PPA. *Nature* 2001; 414: 643-648.
39. BRAMLETT H, KRAYDIEH S, GREEN E, DIETRICH W. Temporal and regional patterns of axonal damage following traumatic brain injury: A beta-amyloid precursor protein immunocytochemical study in rats. *J Neuropathol Exper Neurol* 1997; 56: 1.132-1.141.



