



# **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

## **UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

### **CARRERA DE MEDICINA**

“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MALARIA CEREBRAL”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: KAREN ANDREA PALACIOS VELÍN**

**DIRECTOR: CARLOS FLORES MONTESINOS**

**CUENCA – ECUADOR**

**2020**

*Yo me gradúe en  
los 50 años de La Cato!  
... y sostuve la Universidad*

## RESUMEN

**Antecedentes:** la malaria es aún un importante problema de salud pública, donde más de la mitad de la población mundial está en riesgo de transmisión.

**Objetivo:** describir el diagnóstico y tratamiento de malaria cerebral.

**Materiales y métodos:** en base a los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una búsqueda de documentos acorde a los encabezados de Temas Médicos (MeSH en inglés) y términos en español de los últimos 5 años, de las bases de datos Science PubMed, Science Direct, Redalyc y Scielo.

**Resultados:** se obtuvieron 35 artículos para la elaboración de la revisión bibliográfica, donde los factores fisiopatológicos inmiscuidos en la malaria cerebral (MC) incluyen: interrupción de la barrera hematoencefálica, biodisponibilidad del óxido nítrico, activación de células endoteliales, activación plaquetaria y apoptosis, neuroinflamación. Además, el método diagnóstico estándar es realizar un frotis y visualizar al parásito mediante microscopía. La terapia antimalárica se puede otorgar mediante vía venosa o intramuscular y se tiene que otorgar soporte vital debido a otras morbilidades asociadas que surgen.

**Conclusiones:** La fisiopatología de la MC aún está en proceso de dilucidación. El diagnóstico de malaria cerebral se lo realiza en base a un historial clínico completo, examen físico minucioso, antecedentes de viaje o el residir en áreas endémicas de malaria y el estándar de oro es el frotis y visualización microscópica del parásito. Su tratamiento de preferencia es la vía endovenosa con artesunato, arteméter, quinina.

**Palabras clave:** malaria cerebral, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento farmacológico.

## **ABSTRACT**

**Background:** malaria is still a major public health problem, where more than half of the world's population is at risk of transmission.

**Objective:** to describe the diagnosis and treatment of cerebral malaria.

**Materials and methods:** based on the inclusion and exclusion criteria, a search for documents was carried out according to the headings of Medical Topics (MeSH in English) and terms in Spanish of the last 5 years, from the Science PubMed databases. Science Direct, Redalyc and Scielo.

**Results:** 35 articles were obtained for the preparation of the bibliographic review, where the pathophysiological factors involved in cerebral malaria (CM) include: interruption of the blood-brain barrier, bioavailability of nitric oxide, activation of endothelial cells, platelet activation and apoptosis, neuroinflammation. In addition, the standard diagnostic method is to perform a smear and visualize the parasite by microscopy. Antimalarial therapy can be given by venous or intramuscular route and life support has to be given due to other associated morbidities that arise.

**Conclusions:** The pathophysiology of CM is still in the process of being elucidated. The diagnosis of cerebral malaria is made on the basis of a complete medical history, a thorough physical examination, a travel history or residing in malaria endemic areas, and the gold standard is the smear and microscopic visualization of the parasite. Her treatment of preference is the intravenous route with artesunate, artemether, quinine.

**Key words:** cerebral malaria, pathophysiology, diagnosis, pharmacological treatment.

# ÍNDICE

Resumen .....	3
Abstract.....	4
Índice .....	5
Introducción .....	6
Justificación .....	8
Pregunta de investigación.....	8
Objetivos.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos .....	9
Desarrollo y metodología .....	10
protocolo de investigación .....	10
1. Diseño metodológico: revisión bibliográfica.....	10
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	10
3. Estrategia de búsqueda.....	10
Resultados .....	12
Búsqueda de información .....	12
Evaluación del riesgo de sesgo .....	12
Características de los estudios incluidos.....	12
Mecanismo fisiopatológico de la malaria cerebral .....	13
Diagnóstico de malaria cerebral.....	19
Tratamiento de malaria cerebral .....	23
Discusión .....	28
Conclusiones .....	32
Referencias bibliográficas .....	33
Glosario .....	38
Anexos.....	39
Anexo N° 1. Diagrama de búsqueda de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos .....	39
Anexo N° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica .....	40
Anexo N° 3. Diseño del mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “diagnóstico y tratamiento de malaria cerebral”.....	41

## INTRODUCCIÓN

La malaria se mantiene como un importante problema de salud pública en los trópicos (1). Más de la mitad de la población mundial está en riesgo de transmisión, especialmente en África subsahariana (> 90%) y el sudeste asiático (- 5%), donde se origina la mayoría de los casos (2); es causada por protozoos del género Plasmodium, (P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae y P. knowlesi) (3). En el 2016, 91 países notificaron un total de 216 millones de casos de malaria y durante el mismo año, el recuento mundial de muertes asociadas con la malaria alcanzó una cifra de 445 000 (1).

En Ecuador hubo la prevalencia de infecciones por Plasmodium han incrementado desde el 2015 con 686 casos a 1.806 en el 2018, en la que las provincias amazónicas (Morona Santiago, Pastaza y Orellana) son las más afectadas, además no se tienen datos precisos sobre la severidad de la misma, ya que en el 2019 fueron reportados 3 caso graves de malaria a expensas de infección por P. falciparum (4).

La infección humana se produce durante la ingestión de sangre de un mosquito hembra infectado, que pertenece al género Anopheles, de ahí la malaria evoluciona hacia la forma simple o la forma severa (que es de presentación menos frecuente) (1). La malaria severa, es una de las emergencias infecciosas más graves, relacionada principalmente con infección por Plasmodium falciparum, en la que la malaria cerebral es común y está fuertemente relacionada con la mortalidad y la morbilidad (5).

Se estima que alrededor del 1% de los niños infectados con Plasmodium falciparum desarrollan una forma más grave de malaria (1). El estudio de Singh et al. manifiesta que la retinopatía palúdica se asocia significativamente con la mortalidad en niños con paludismo cerebral (6). En los niños africanos, el paludismo grave se debe principalmente a síndromes clínicos de paludismo cerebral, anemia palúdica grave y dificultad respiratoria, que se presentan por separado o en combinación. Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y una mayor mortalidad. En Asia, donde hay menor transmisión, en adultos, la enfermedad grave puede manifestarse con

afectación multiorgánica con tasas de mortalidad superiores al 35% en los mayores de 50 años (7).

Langfittv et al. (8). Malawi, África, en un estudio de casos y controles de exposición a malaria cerebral, evaluó a 185 niños mayores de 6 meses, al 1, 6 y 12 meses del alta hospitalaria, donde la mitad de los supervivientes de tenían problemas de desarrollo neurológico en la evaluación de 1 año. Concluyendo que los impedimentos del desarrollo, cognitivos y del comportamiento después de la malaria cerebral representan una carga grande y persistente para las familias y comunidades donde esta patología es endémica

Clínicamente, la malaria cerebral se define como una encefalopatía difusa caracterizada por convulsiones y pérdida del conocimiento (coma). Se ha informado que la tasa de mortalidad asociada con la malaria cerebral es mayor entre los pacientes con disfunción multiorgánica (50%) que entre los pacientes con malaria cerebral pura (8%). También se ha demostrado que las características clínicas del paludismo cerebral difieren notablemente entre niños y adultos (los niños tienden a presentar anemia palúdica grave o malaria cerebral, mientras que los adultos suelen tener disfunción multiorgánica (7)). Las razones relativas a estas diferencias no están del todo claras, pero pueden estar asociadas con la inmunidad o la edad de los pacientes (3).

## **JUSTIFICACIÓN**

Basado en los valores de prevalencia de la malaria cerebral, su presencia en la población infantil o adulta representa un significativo riesgo de morbi-mortalidad que va en incremento con el conforme paso de los años como se ha demostrado por el ascenso de casos de los últimos 5 años en Ecuador. Debido a esto es relevante que el equipo de salud tenga información actualizada acerca de los aspectos multidimensionales de los métodos diagnósticos y tratamiento que rodea a esta entidad patológica.

De acuerdo a lo señalado, una forma de favorecer esta carga patológica es generar conocimiento, lo que justifica el gran interés por reducir su impacto mediante estrategias de prevención y manejo, además que en el Ecuador no hay registros óptimos sobre malaria cerebral, ni se reconocen los factores de riesgo mayormente asociados, es apropiada una revisión bibliográfica en síntesis de la evidencia actual enfocada en la atención clínica de calidad para esta entidad nosológica.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los métodos diagnósticos y cuál es el tratamiento para malaria cerebral?

# **OBJETIVOS**

## **Objetivo general**

Describir el diagnóstico y tratamiento de malaria cerebral

## **Objetivos específicos**

1. Comprender el mecanismo fisiopatológico de la malaria cerebral
2. Describir y esquematizar el diagnóstico de malaria cerebral
3. Conocer el tratamiento acorde al grupo etario afectado por malaria cerebral

# DESARROLLO Y METODOLOGÍA

## Protocolo de investigación

### 1. Diseño metodológico: revisión bibliográfica.

### 2. Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión**

- **Población/indicaciones clínicas:** se incluyeron estudios con pacientes con diagnóstico de malaria cerebral, de todos los grupos etarios.

- **Criterios de exclusión**

- **Población/indicaciones clínicas:** se excluyeron estudios con pacientes gestantes.

### 3. Estrategia de búsqueda

-**Bases de datos:** PubMed, Science Direct, Redalyc y Scielo

-**Términos de la búsqueda o palabras clave:**

Términos MeSH: Malaria Cerebral, physiopathology diagnosis, diagnostic imaging, therapy, drug therapy.

Lenguaje libre: malaria cerebral, fisiopatología método diagnóstico, diagnóstico por imagen, tratamiento farmacológico

-**Idioma:** inglés y español

-**Periodo de tiempo:** estudios desde 2015 al 2020

- **Tipos de publicación:** se incluyeron en la presente revisión bibliográfica artículos científicos publicados, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados, serie de casos, guías de práctica clínica, revisiones narrativas.

Se excluirán cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado y postgrado (literatura gris)

- **Síntesis y presentación de los resultados (Método PRISMA)**

Mediante el método PRISMA, se evaluó y seleccionó los diferentes artículos de rigor científico, los cuales deben cumplir especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. En el proceso de selección de estudios se obtuvieron referencias en ocasiones duplicadas, «literatura gris» como por ejemplo los resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones de una misma serie, entre otros condicionantes.

Tras la selección de los resúmenes se llegó a un segundo escalón seleccionando los “textos completos” de los trabajos identificados previamente, en base a la lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación según la declaración PRISMA. Todo este proceso de la selección de estudios se hizo constar en un diagrama de flujo (por método PRISMA) que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos (9,10).

Los resultados identificados que se evaluaron en la presente revisión bibliográfica fueron los siguientes:

1. El mecanismo fisiopatológico de la malaria cerebral
2. El diagnóstico de malaria cerebral
3. El tratamiento acorde al grupo etario afectado por malaria cerebral

## **RESULTADOS**

### **Búsqueda de información**

La búsqueda de documentos se realizó en base a los términos MeSH y términos en español, obteniendo 552 artículos in extenso, se recopilaron 380 de la base PubMed, 165 de Science Direct, 5 de Scielo y 2 de Redalyc. Se eliminaron 12 archivos por ser duplicados. Posterior a la revisión de las fichas bibliográficas se eliminaron 505 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (sin desenlace de interés 469, conferencias 8, reporte de caso 10, comunicados 5, discusión 3, editorial 2, capítulo de libro 2, errata 3, otros 3). Los 35 artículos restantes en inglés, fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (ver diagrama de búsqueda, Anexo N° 1).

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Se valoró el riesgo de sesgo basados en (Generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores, manejo de los datos de resultados incompletos, notificación selectiva) para los artículos incluidos en la revisión bibliográfica, encontrando que 57.6% de las revisiones tenían riesgo bajo de sesgo, un riesgo incierto de sesgo en un 21.2% y riesgo alto de sesgo el 21.2% (mayor detalle en anexo N° 2).

### **Características de los estudios incluidos**

Los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se ordenaron de base a su importancia y relevancia clínica, de los cuales se extrae en forma resumida las partes principales de cada uno, siendo estos: autor/es, año de publicación, base de datos, tipo de estudio, muestra del estudio, resumen de resultados, conclusiones (mayor detalle en anexo N° 3).

## Mecanismo fisiopatológico de la malaria cerebral

La malaria cerebral (MC) es el resultado de una infección por *Plasmodium falciparum*, la cual tiene una alta tasa de mortalidad, donde los supervivientes pueden conservar secuelas de por vida (convulsiones y déficits neurocognitivos) afectan profundamente su calidad de vida (11). Como el *Plasmodium* no ingresa al cerebro, sino que, reside dentro de los eritrocitos, está confinado a la luz de la vasculatura del cerebro, la neuropatogenia que conduce a secuelas neurológicas no está clara y está poco investigada (12). Varios factores del huésped y parásito contribuyen al riesgo de MC, incluida la exposición a una edad temprana, genética del parásito y huésped, secuestro de parásitos y alcance de las respuestas inflamatorias del huésped (11).

## Patogenia del paludismo cerebral

La MC es un síndrome clínico complejo, que pasa desde la infección a una multiplicación asexual de parásitos y su citoadherencia en microvasos cerebrales. La citoadhesión de los glóbulos rojos en las células endoteliales cerebrales otorga secuestro de las mismas en microcapilares que suministran oxígeno y nutrientes al cerebro (figura N° 1). Esto facilita el reclutamiento de otros glóbulos rojos infectados (GRi) (aglutinación) y eritrocitos no infectados (formación de rosetas) en la microvasculatura cerebral, resultando en hipoxia tisular y disminución de la perfusión, promoviendo la multiplicación de parásitos y limitando la eliminación esplénica. Varios eventos clave que siguen al secuestro definen la patogenia de MC, los cuales se muestran a continuación: (figura N° 2) (3,5,12,13).

### *Interrupción de la barrera hematoencefálica*

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera física selectiva integrada en la unidad neurovascular, que acopla funciones vasculares y neurales. Su alteración es un resultado común de las enfermedades que pertenecen al sistema nervioso central (3). Esta estructura está formada por las proteínas transmembrana ocludina y claudinas que se conectan con proteínas adaptadoras en el citoplasma, incluida la proteína 1 de zonula occludens (ZO-1) (5,14).

Los estudios de MC tanto en humanos como experimentales han informado una disminución en las proteínas de unión estrecha endotelial (ZO-1 y ocludina). El daño de la BHE permite la fuga de proteínas y fluidos plasmáticos hacia los espacios extracelulares perivascular y parenquimatoso, lo que provoca un edema vasogénico, que en parte explica la inflamación cerebral observada en la MC. Además, la liberación de parásitos y factores inflamatorios en el espacio perivascular permite la activación de otras células cerebrales como pericitos, astrocitos y microglia. Estas células pueden producir factores inflamatorios y neurotóxicos localmente que cambian la actividad neuronal y pueden causar deterioro neurológico incluso en pacientes que se recuperan de la MC (14,15).

#### *Biodisponibilidad del óxido nítrico*

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa neutra biosintetizada a partir de arginina, oxígeno y Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) en una reacción enzimática catalizada por miembros de la familia del óxido nítrico sintasa (NOS). Se ha postulado que el NO tiene un papel tanto citoprotector como citotóxico en la malaria. El papel protector del NO se atribuye a sus propiedades antipalúdicas. Los estudios in vitro han demostrado el efecto inhibitorio de los intermediarios nitrogenados reactivos (iNR) sobre el crecimiento y la supervivencia de *P. falciparum*. Se propone que el NO tiene un papel crucial en la patogénesis de la MC, pero su mecanismo de acción sigue siendo controvertido (5).

Se plantea que, durante la MC, los altos niveles de citocinas inflamatorias regulan positivamente la actividad inducible de NOS (iNOS) que conduce a una mayor producción de NO que mata a los parásitos como parte de la inmunidad innata. Sin embargo, al ser una molécula gaseosa, el NO puede difundirse a través de la barrera hematoencefálica hacia el tejido cerebral, matando neuronas al inhibir el citocromo C oxidasa. Además, el NO puede metabolizarse a peroxinitrito, que puede unirse y causar cambios estructurales en el ADN. Estos cambios en el ADN pueden degenerar las neuronas y ser responsables del coma reversible en individuos afectados por MC (3,16).

#### *Activación de células endoteliales*

Las células endoteliales se encuentran entre las primeras células expuestas a alteraciones sistémicas causadas por patógenos transmitidos por la sangre, siendo la primera defensa contra la infección del sistema nervioso central (SNC) (3). Además, las células endoteliales están equipadas con receptores de reconocimiento de patrones, especializados en la detección de patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares asociados a peligros. Las células endoteliales cerebrales (CEC) expresan varios receptores tipo Toll y receptores del dominio de oligomerización de nucleótidos (DON). CEC responden activamente a la infección microbiana, que en algunos casos puede comprometer la BHE y contribuir a la patogénesis (14).

Durante la infección por Plasmodium, las GRi y los factores derivados de Gri se acumulan en el bazo y son detectados por receptores de reconocimiento inmune innatos que activan fuertemente las células inmunes. Pero al principio de la infección, el CEC también está expuesto a factores derivados de GRi y también responde a la estimulación innata. De hecho, la exposición de las células endoteliales microvasculares del cerebro humano a los eritrocitos de *P. falciparum* conduce a una rápida translocación nuclear de la subunidad p65 del factor nuclear kappa B (NF-kB) con activación transcripcional de genes diana NF-kB (p. Ej., Quimiocinas y citocinas proinflamatorias) (14).

#### *Activación plaquetaria y apoptosis*

Varios informes subrayan el papel de las plaquetas en la patogenia del paludismo cerebral. El bloqueo del antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (A-1 FL) (un ligando expresado en plaquetas) por anticuerpos monoclonales abolió selectivamente el secuestro cerebral de plaquetas y se encontró que protege contra la malaria cerebral experimental. Se sugiere que la liberación local aumentada del factor de crecimiento transformante- $\beta$  (FCT- $\beta$ ) de los gránulos  $\alpha$  de plaquetas en los microvasos cerebrales es uno de los factores que median la apoptosis del endotelio inducida por plaquetas (3).

Los efectos citotóxicos directos de los eritrocitos infectados por *P. falciparum* (Pf-IEs) sobre las células endoteliales cerebrales pueden resultar en la pérdida de la integridad de la BHE a través de la activación de la caspasa y la apoptosis endotelial. Las células TCD8+ aparecen como mediador de la

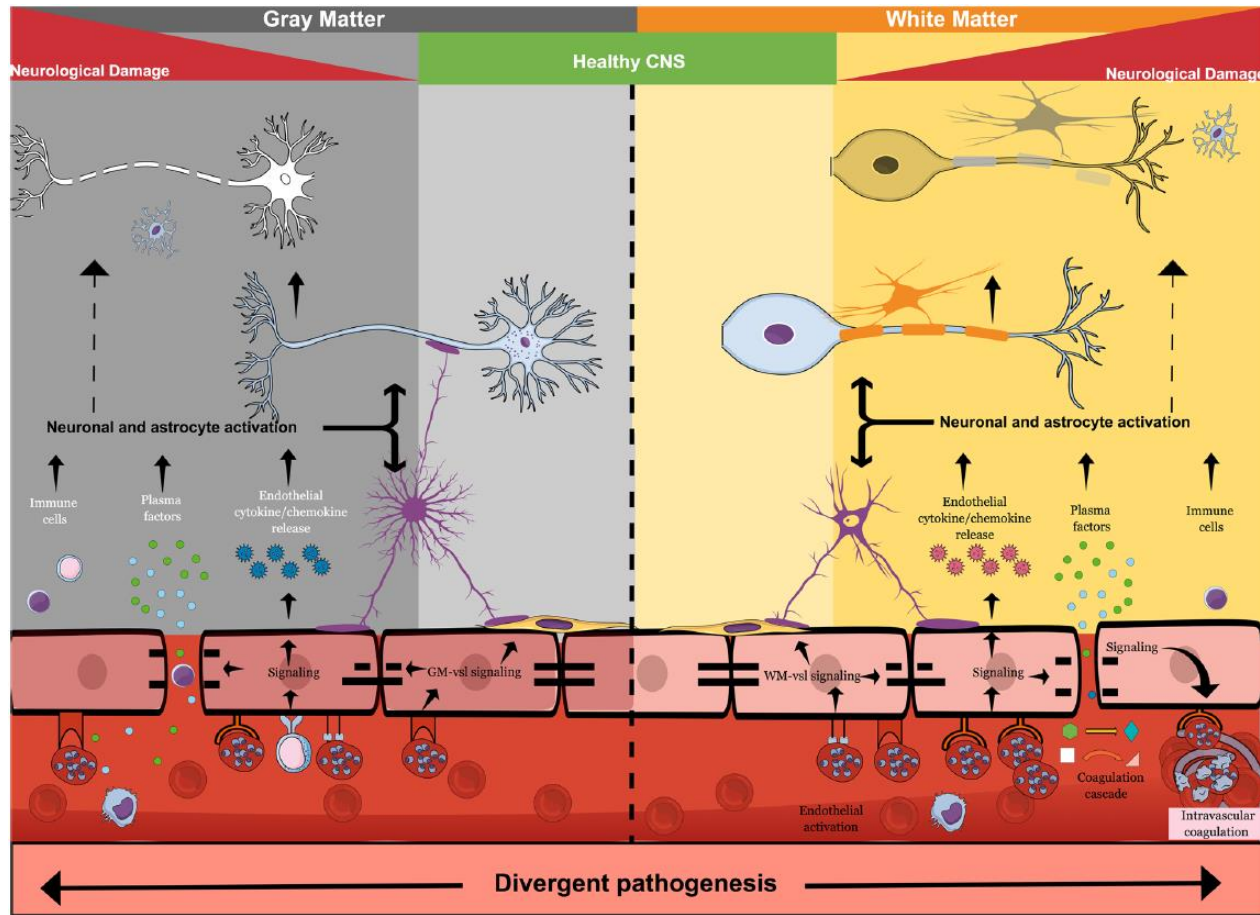
apoptosis del endotelio cerebral (EC) e interrupción de la BHE a través de la secreción de perforina y granzimas. La apoptosis endotelial puede desencadenarse por mediadores secretados derivados de plaquetas como FCT- $\beta$ 1, requiriendo la activación de caspasa-8 y 9, así como especies reactivas de oxígeno, producidas por EC, lo que sugiere una diafonía entre el estrés oxidativo y la apoptosis (16).

### *Neuroinflamación*

Las citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral, se elevan en un episodio de MC aguda, mientras que los mediadores reguladores como IL-2 e IL-10 se reducen en el hipocampo y la corteza frontal (una región relacionada con la memoria). Además, los cambios en estos mediadores se han asociado con un deterioro de la memoria a corto plazo. Además, se ha descrito la muerte de las células del hipocampo y el deterioro de la neurogénesis del adulto durante la infección por *P. berghei* ANKA en la MC experimental. La expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (una neurotrofina) se redujo en el hipocampo de los ratones infectados, lo que sugiere un deterioro de la neuroplasticidad (3).

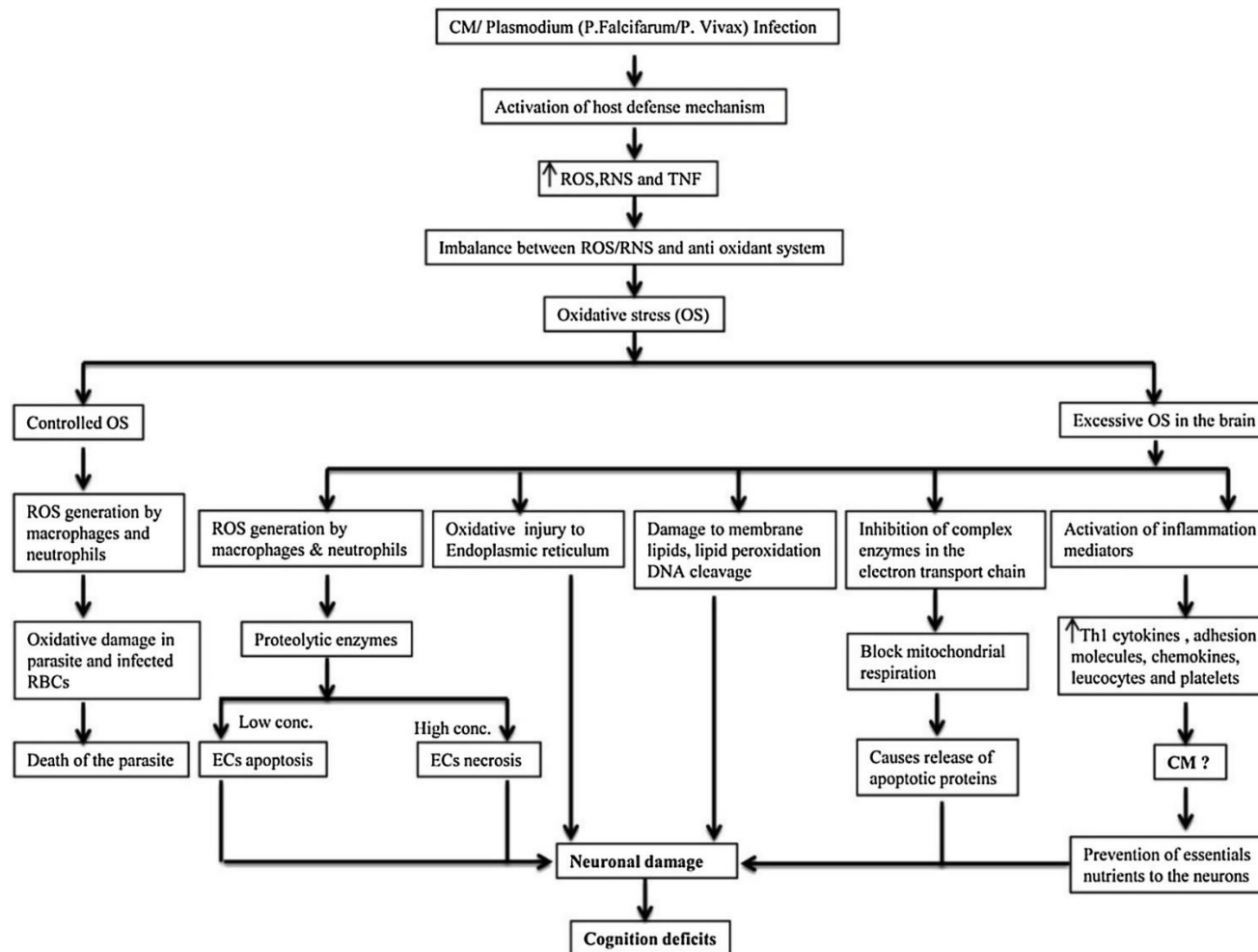
El bazo humano en la malaria: ¿filtro o refugio?

El bazo humano es un centinela inmunológico y controla la calidad de los glóbulos rojos. Al retener mecánicamente subconjuntos de glóbulos rojos infectados, el bazo puede reducir el ritmo al que aumenta la biomasa del parásito antes de que opere la respuesta inmune adaptativa. Por el contrario, el bazo puede contribuir a la patogenia del paludismo, en particular a la anemia asociada a la esplenomegalia. Los bazos grandes también pueden albergar parásitos en portadores crónicos. Tras el tratamiento con artemisininas, el bazo elimina los parásitos circulantes mediante picaduras y libera glóbulos rojos "una vez infectados" en circulación. Esto desencadena una hemólisis tardía post-artesunato (17).



La patología de la malaria cerebral se manifiesta de manera diferente en la materia blanca y la materia gris del cerebro. Mientras que los puntos hemorrágicos son abundantes en la sustancia blanca, no son evidentes en la sustancia gris. La vasculatura cerebral en estas áreas cerebrales es diferente, lo que puede conducir a una unión diferencial de PRBC, guiada por la expresión del gen var, de PfEMP1 y la activación resultante de vías de señalización alternativas en la vasculatura endotelial cerebral en estas regiones.

Figura N° 1. Resumen gráfico de la patogenia del paludismo cerebral (11).



Fuente: Vanka R. et al. (2020). Molecular targets in cerebral malaria for developing novel therapeutic strategies (figura).

Figura N° 2. Representación esquemática de los mecanismos implicados en la patogenia del paludismo cerebral que provocan daños neuronales y déficits cognitivos (16).

## Diagnóstico de malaria cerebral

La malaria debe reconocerse de inmediato para tratar al paciente a tiempo y evitar una mayor propagación de la infección en la comunidad a través de los mosquitos locales. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento es una de las principales causas de muerte en pacientes con malaria. Para realizar el diagnóstico, se comienza con la obtención de un historial médico personal y familiar completos, incluidos los síntomas además del historial de viajes, a más de un examen físico completo. Los viajes recientes a áreas tropicales o subtropicales del mundo son una pista importante que puede aumentar la sospecha de un diagnóstico de malaria (tabla N° 1) (18,19).

Tabla N° 1. Historial médico importante en un viajero enfermo que regresa (19).

- Gravedad de la enfermedad
- Itinerario de viaje y duración del viaje.
- Momento de aparición de la enfermedad en relación con los viajes
- Antecedentes médicos y medicamentos
- Historial de una consulta previa al viaje Vacunas administradas Adherencia a la quimioprofilaxis de la malaria
- Exposiciones individuales Tipo de acomodaciones Precauciones contra los mosquitos Atención médica en el extranjero (como inyecciones, transfusiones) Picaduras de insectos

Los síntomas de la malaria pueden desarrollarse desde 8 a 10 días o hasta un año o más después de que una persona ha sido picada e infectada con el parásito. La mayoría quienes contraen paludismo se enferman a las pocas semanas o hasta 1 o 2 meses. Algunos, sin embargo, no se enferman hasta 6 meses o más después, si han sido infectados con formas del parásito que persisten en el hígado, donde los medicamentos profilácticos de uso común pueden ser ineficaces. Los síntomas de la malaria se caracterizan por una enfermedad similar a la gripe con fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, las que se manifiestan en pródromos y, en algunos casos, dolor abdominal y diarrea, que inicialmente pueden sugerir otros diagnósticos (18,19).

Un diagnóstico de malaria se puede perder o retrasar fácilmente en áreas del mundo, donde es poco común. Es posible que el personal de atención médica no esté familiarizado con la enfermedad. Los médicos que atienden a un

paciente con malaria pueden olvidar considerarla entre los posibles diagnósticos y no solicitar las pruebas diagnósticas necesarias. La malaria puede provocar anemia e ictericia. En la enfermedad grave, pueden ocurrir convulsiones, confusión mental, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria, coma y muerte. Los restos de los glóbulos rojos destruidos se agrupan y causan obstrucciones en los vasos sanguíneos. Este proceso puede resultar en daño cerebral o daño renal, que es potencialmente fatal (18,19).

La fiebre es el síntoma que se encuentra con más frecuencia, y la presencia de fiebre con o sin otros síntomas. La malaria se puede sospechar en función de los antecedentes de viaje del paciente, los síntomas y los hallazgos físicos en el examen. Sin embargo, un diagnóstico clínico de malaria no es confiable y los médicos no pueden distinguir la malaria de otras causas de fiebre. Se puede hacer un diagnóstico definitivo en base a las pruebas de laboratorio, las cuales muestran los parásitos de la malaria (18,19).

La malaria cerebral, clínicamente se define como una encefalopatía difusa caracterizada por convulsiones y pérdida del conocimiento (coma) (3) Con puntuación de la escala de coma de Blantyre  $\leq 2$  o puntuación de la escala de coma de Glasgow  $\leq 10$ ) (tabla N° 2) (20), Se ha informado que la tasa de mortalidad asociada con la malaria cerebral es mayor entre los pacientes con disfunción multiorgánica (50%) que entre los pacientes con malaria cerebral pura (8%). La tabla N° 3 muestra una comparación completa entre las características clínicas y síntomas manifestados en niños y adultos (3).

Tabla N° 2. Escalas de coma en adultos y niños (5,18).

	Glasgow Coma Scale (GCS; Adults)		Blantyre Coma Score (BCS; Children)	
Motor Response (to painful stimuli: pressure on nail bed, sternum, supraorbital ridge)	Obeys commands	6	Localizes Withdraws Extension (decerebrate) No response	2 1 0 0
	Localizes	5		
	Flexion/withdraws	4		
	Abnormal flexion (decorticate)	3		
	Extension (decerebrate)	2		
	No response	1		
Verbal Response (to painful stimuli or speech)	Oriented, converses normally	5	Normal cry, appropriate speech Abnormal cry Makes no sounds	2 1 0
	Confused, disoriented	4		
	Utters inappropriate words	3		
	Incomprehensible sounds	2		
	Makes no sounds	1		
Eyes	Opens eyes spontaneously	4	Follows moving objects Unable to follow moving objects	1 0
	Opens eyes in response to voice	3		
	Opens eyes in response to pain	2		
	Does not open eyes	1		

Tabla N° 3. Síntomas clínicos en niños y adultos durante la malaria cerebral (3).

Síntomas clínicos	Niños <5 años	Adultos
Coma	Dura de 1 a 2 días.	Dura más (2 días).
Convulsiones	Alta incidencia (principalmente motor parcial).	Baja incidencia (principalmente generalizada).
Estado epiléptico	Prevalente.	No es común
Complicaciones sistémicas	Anemia grave, hipoglucemia, ictericia, acidosis metabólica, dificultad respiratoria y presión intracraneal elevada.	Se puede presentar anemia, hemoglobinuria, ictericia, shock, insuficiencia renal, acidosis láctica, sangrado anormal, edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria en adultos
Déficits neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los déficits neurológicos a largo plazo son frecuentes.</li> <li>▪ Secuelas incluyen ataxia, paresia, ceguera cortical, epilepsia, sordera, hemiplejía, parálisis cerebral, comportamiento disruptivo, deterioro cognitivo, déficit del lenguaje y falta de atención.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secuelas menos común.</li> <li>▪ lesiones de las neuronas motoras superiores, mirada sostenida hacia arriba, mirada discontinua, déficit focal, rigidez decorticada y decebarte, pérdida de reflejo corneal, psicosis, ataxia cerebelosa, hemiplejía, rigidez piramidal extra</li> </ul>
Retinopatía	Blanqueamiento retiniano, decoloración de los vasos retinianos, hemorragias de la retina.	Menos prominente. Caracterizado por hemorragias de la retina y blanqueamiento de la retina.

Entre los niños de las zonas endémicas de paludismo del África subsahariana, el coma se desarrolla repentinamente después de las convulsiones y normalmente se recupera la conciencia muy rápidamente (en 24 a 48 h), donde el secuestro de parásitos, la inflamación y la disfunción endotelial en la microvasculatura del cerebro los factores que más contribuyen a que eventualmente conduzcan a la inducción del coma (1).

Las convulsiones no parecieron estar asociadas con fiebre, trastornos electrolíticos y consumo de medicamentos antipalúdicos (5). La causa de la aparición de convulsiones aún no está clara, pero se sugiere que el secuestro de parásitos en el cerebro, mediadores inflamatorios o factores metabólicos podrían ser los responsables. Las complicaciones sistémicas notificadas entre los niños incluyen anemia grave (20-50%), hipoglucemia (30%), hiponatremia (> 50%), ictericia (8%) y acidosis metabólica presentada como dificultad respiratoria. La insuficiencia renal y el edema pulmonar son raros entre los niños (3).

La ocurrencia de déficits neurológicos es mayor en niños que en adultos, y varía de 6 a 29% en el momento del alta. La evaluación clínica a largo plazo de los niños que sobrevivieron a episodios de MC reveló la aparición de secuelas neurológicas. Dichos pacientes pueden adquirir varias alteraciones

neurológicas adversas que incluyen ataxia, paresia (hemiparesia y cuadriparesia), ceguera cortical persistente, epilepsia, sordera, hemiplejía, parálisis cerebrales graves, comportamiento disruptivo, alteraciones cognitivas y deficiencias del lenguaje. La mayoría de los déficits mencionados se resuelven dentro de los 6 meses posteriores al alta (3,5).

Otra complicación de la MC es la retinopatía aparente en > 60% de los niños con paludismo cerebral clínicamente definido. Sobre la base de la oftalmoscopia directa e indirecta, el blanqueamiento de la retina (blanqueamiento de la mácula que respeta la fóvea central y el blanqueamiento periférico del fondo de ojo), la decoloración de los vasos retinianos a rosa-naranja o blanco y las hemorragias retinianas se han demostrado como tres características principales de la retinopatía en los pacientes con MC. Curiosamente, el blanqueamiento de la retina y la decoloración de los vasos focales son exclusivos de la malaria cerebral (3).

#### Hallazgos de laboratorio

Las pruebas de diagnóstico incluyen tomar una muestra de sangre y examinar un frotis de sangre con un microscopio. Antes del examen, la muestra se tiñe (la mayoría de las veces con la tinción de Giemsa) para dar a los parásitos una apariencia distintiva. Esta técnica sigue siendo el estándar de oro para la confirmación de laboratorio de la malaria (21). Sin embargo, también depende de la calidad de los reactivos, del microscopio y de la experiencia del técnico de laboratorio. Si el frotis inicial es negativo para los parásitos plasmodios, pero aún se sospecha malaria, los frotis de sangre deben repetirse al menos varias veces durante el día siguiente, especialmente si no se ha encontrado ninguna otra causa para la fiebre (19).

Además, son habituales la anemia, leucopenia y trombocitopenia. El recuento de reticulocitos es normal o está deprimido. El uroanálisis revela albuminuria y urobilinógeno. En muchos pacientes hay aumento de bilirrubina conjugada y las pruebas de función hepática pueden causar confusión diagnóstica con hepatitis viral. La alanina aminotransferasa sérica (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) suelen estar elevadas. Los tiempos de protrombina pueden prolongarse. Los aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre pueden

ser transitorios o presagiar insuficiencia renal aguda. La hipoglucemia suele complicar el paludismo por *P. falciparum* y puede ocurrir tanto antes del tratamiento como resultado de la terapia con quinina (18).

#### Tratamiento de malaria cerebral

El complejo mecanismo y la interacción de factores conocidos hasta ahora, es suficiente para influir en la tasa de mortalidad de manera significativa, ya que se sabe que la secuela neurológica, las convulsiones, el coma y la anemia severa afectan a la mayoría de los pacientes (22). Además, la enfermedad en sí es impredecible y las complicaciones que puede manifestar son imprevistas. Lo que se puede ofrecer es una prevención simple como el control de mosquitos y la profilaxis antipalúdica en las áreas endémicas y medidas agresivas en la fase inicial que probablemente pueden cambiar el resultado y el pronóstico a largo plazo (23).

Si bien el diagnóstico exacto de MC plantea desafíos, lo recomendado es iniciar de inmediato un tratamiento agresivo. Los fundamentos de una terapia eficaz incluyen cuidados de enfermería de apoyo, diversos tratamientos antipalúdicos y la anticipación de las complicaciones típicas de las personas que padecen MC (21). Cuando sea posible, los pacientes que padecen paludismo grave deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos o su equivalente local, donde se pueda realizar la observación y el tratamiento críticos (1)

#### Medicamentos contra la malaria

Hay varios medicamentos contra la malaria disponibles para el tratamiento y la prevención (24). Los fármacos antipalúdicos pueden clasificarse biológicamente en cinco clases en función de su mecanismo de acción paláricida, a saber: esquizonticidas tisulares, esquizonticidas sanguíneos, gametocitocidas, esporontocidas e hipnozoitocidas. (23)

Los pacientes con paludismo grave deben recibir antipalúdicos parenterales durante al menos 24 horas; después de eso, se puede administrar un ciclo completo de una terapia de combinación a base de artemisinina (TCA), comenzando tan pronto como el paciente pueda tragar. Las dos opciones de

medicamentos parenterales son formulaciones contemporáneas de remedios tradicionales a base de plantas. La quinina (y su estereoisómero, quinidina) proviene de la corteza del árbol de la quina y las artemisininas se derivan de *Artemisia annua*, conocida como ajeno dulce. (18,22)

Tabla N°. Fármacos antimaláricos parenterales (18).

Régimen de tratamiento	Advertencias clínicas
Para todos los regímenes: -Continuar el tratamiento parenteral durante al menos 24 h -Cuando el paciente pueda tragar, administre una dosis de tratamiento de un TCA localmente eficaz	
<b>Artesunato</b> -2,4 mg/kg IV a 0, 12 y 24 h, luego diariamente hasta que se pueda administrar medicación oral -Niños <20 kg: 3,0 mg/kg IV a 0, 12 y 24 h, y luego diariamente hasta que se puedan administrar medicamentos orales	Bien tolerado Eficaz contra una amplia gama de etapas del ciclo de vida (etapas iniciales del anillo hasta esquizontes y gametocitos)
<b>Arteméter</b> -Dosis de carga: 3,2 mg/kg de peso corporal IM -Dosis de mantenimiento: 1,6 mg/kg IM al día hasta que se pueda administrar medicación oral	Bien tolerado Eficaz contra una amplia gama de etapas del ciclo de vida (etapas iniciales del anillo hasta esquizontes y gametocitos)
<b>Dihidrocloruro de quinina: IV</b> -Dosis de carga: 12,5 mg de base/kg (20 mg de sal/kg), IV, más de 4 h -Dosis de mantenimiento: 20–30 mg/kg de sal/día (dividido en dos a tres dosis diarias, cada 8–12 h) -Quinine debe utilizarse con precaución en pacientes con profilaxis de mefloquina	Cardiotóxicos Puede inducir hipoglucemia Más eficaz contra los anillos tardíos y los trofozoítos tempranos
<b>Dihidrocloruro de quinina: IM</b> -Dosis de carga: 6,25 mg de base/kg (sal de 10 mg/kg), IM (quinina diluida a 60 mg/ml), repetir después de 4 h -Dosis de mantenimiento: 6,25 mg de base/kg (10 mg/kg de sal), IM, cada 8–12 h	
<b>Gluconato de quinidina</b> -Dosis de carga: 24 mg de dosis de carga de sal/kg, IV, más de 4 h -Dosis de mantenimiento: 12 mg de sal/kg, IV sobre 4 h, cada 8 h, durante al menos 24 horas o hasta que se pueda administrar medicación oral	

### Cuidados de apoyo

La atención integral es importante en el tratamiento de pacientes. Los signos vitales, la diuresis y una puntuación de coma actualizada deben controlarse con la mayor frecuencia posible. Las causas comunes de disminución de la puntuación de coma después del inicio del tratamiento son convulsiones, hipoglucemia y anemia. La glucosa en sangre, el lactato, la parasitemia y la

hemoglobina/hematocrito se pueden controlar cada 4 a 6 horas. Los líquidos intravenosos que contienen dextrosa al 5% son importantes inicialmente, pero la alimentación por sonda nasogástrica se puede iniciar dentro de las 18 a 24 horas posteriores al ingreso si el paciente no puede comer (18).

### Fiebre

No hay consenso sobre la mejor forma de tratar la fiebre palúdica. El manejo agresivo de la fiebre puede disminuir el riesgo de convulsiones y daño neurológico subsiguiente. El acetaminofén (paracetamol) y el ibuprofeno son antipiréticos eficaces en pacientes con malaria, aunque el riesgo de hemorragia gastrointestinal ha moderado el entusiasmo por el uso prolongado de ibuprofeno. (18)

### Convulsiones

Las convulsiones son una complicación muy común de las enfermedades graves de paludismo; el coma de la MC suele ir acompañado de una convulsión. Las convulsiones febriles se distinguen por una rápida recuperación de la conciencia (21). En la práctica, las decisiones sobre el uso de fármacos antiepilépticos se toman sobre la base de un examen neurológico detallado y una evaluación de la frecuencia y el ritmo respiratorios (las respiraciones irregulares y poco profundas pueden ser el equivalente a una convulsión). Los fármacos de uso común incluyen las benzodiazepinas (IV, por recto [PR] o sublingual), paraldehído (IM), fenobarbital (IV) y fenitoína. (IV). El levetiracetam en la malaria puede resultar útil (18) (24).

### Anemia

Los desencadenantes de transfusión estandarizados son difíciles de desarrollar porque la velocidad a la que se desarrolla una anemia es tan importante como el valor absoluto de la concentración de hemoglobina. En la práctica, las transfusiones comienzan a considerarse cuando la hemoglobina cae por debajo de 5 g/dl. Una vez que se toma la decisión de realizar una transfusión, la práctica habitual es transfundir sangre completa analizada (20 ml/kg) o concentrado de células (10 ml/kg), independientemente del grado de anemia o

la intensidad de la parasitemia, teniendo en cuenta que aproximadamente el 5% de los pacientes pediátricos requieren una segunda transfusión (18,21).

### Acidosis

La acidosis en el paludismo grave se manifiesta como respiraciones profundas similares a las de Kussmaul y puede ocurrir con o sin hiperlactatemia asociada. Con frecuencia es un signo de hipovolemia. Se recomienda la reposición de líquidos con precaución, comenzando con solución salina normal (10 ml / kg). La acidosis puede ser un signo de sepsis; Se debe considerar la obtención de un hemocultivo e iniciar una terapia antibiótica empírica (18,24).

### *Resistencia al tratamiento*

La resistencia a los medicamentos en los patógenos es un fenómeno común que limita la opción de tratamiento de una enfermedad. La resistencia a los medicamentos por parte del parásito se puede lograr mediante diversos mecanismos. Por ejemplo, los inhibidores del dihidrofolato como la pirimetamina, el proguanil, las sulfonas y las sulfonamidas actúan sobre las enzimas de la vía del folato del parásito. Adquiere resistencia cuando las mutaciones en la enzima diana disminuyen la afinidad de unión del fármaco con la enzima diana. Otro mecanismo es disminuyendo la acumulación del fármaco en el parásito. Por ejemplo, en el caso de la resistencia a la cloroquina, hay un aumento de la salida del fármaco del parásito por las proteínas transportadoras (23).

### Prevención

#### Tratamiento preventivo intermitente en lactantes

En áreas de transmisión de malaria media a alta, se recomienda el tratamiento preventivo intermitente en lactantes (IPTi) con sulfadoxina-pirimetamina (SP) para que coincida con las visitas de vacunación programadas a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones, pero solo en entornos donde la resistencia de los parásitos, determinada por la prevalencia de Pfdhps 540 mutación, es  $\leq 50\%$ . Se ha demostrado que una dosis completa de SP administrada con la segunda y tercera dosis de las vacunas contra la difteria, el

tétanos y la tos ferina disminuye el paludismo clínico en el primer año de vida en un 30% y los ingresos hospitalarios por todas las causas en un 22% (18)

#### Quimioprevención de la malaria estacional

La terapia intermitente con un antipalúdico de acción relativamente prolongada se puede utilizar como profilaxis en las poblaciones más susceptibles, por ejemplo, una combinación de amodiaquina y SP mensualmente (sin exceder los 4 meses) para niños menores de 6 años. La larga vida media de la amodiaquina da como resultado niveles plasmáticos suficientes durante 1 mes (18).

Las pautas de quimioprofilaxis no recomiendan un fármaco frente a otro, pero individualizan el tratamiento en función de la experiencia pasada, el país de viaje, el itinerario, la posible interacción farmacológica, los posibles efectos secundarios, los costos y las contraindicaciones médicas. Los fármacos utilizados para la quimioprofilaxis antipalúdica son generalmente bien tolerados. Sin embargo, se pueden desarrollar efectos secundarios. Los efectos secundarios menores generalmente no requieren suspender los medicamentos. Se recomienda la quimioprofilaxis para todos los viajeros que visiten áreas palúdicas (19).

## DISCUSIÓN

La malaria cerebral aún tiene una alta tasa de mortalidad, siendo superiores al 57% en los mayores de 50 años (7), pero la comprensión de los mecanismos que conducen a la muerte sigue sin estar clara (25). La neuropatogenia de MC específica de la región que conduce a secuelas neurológicas es intrigante, pero no se ha abordado lo suficiente en la investigación (11). Se han implicado factores que incluyen citocinas inflamatorias, activación endotelial, disfunción de la coagulación y carga total de parásitos (23) y una mayor atención a esto puede conducir al desarrollo de tratamientos complementarios eficaces para abordar las secuelas neurológicas de la MC (11).

Los nuevos alcances de investigaciones permiten desentrañar la fisiopatología de esta peculiar enfermedad, según el estudio de Leão et al. (26), existe asociación de niveles de TNF- $\alpha$  y malaria cerebral. Dhangadamajhi et al. (27), estudió los receptores tipo Toll (TLR), que son mediadores críticos de la respuesta inflamatoria a la infección y, en áreas endémicas de la enfermedad, los polimorfismos genéticos de TLR pueden ser parcialmente responsables de la variación en la manifestación de la enfermedad. Otros estudios analizaron las variantes de secuencia de msp2 en aislamientos de *P. falciparum* de pacientes con diferentes presentaciones clínicas, lo que sugiere que pueden estar asociados con mayor riesgo de paludismo cerebral y otras complicaciones graves, respectivamente. (28).

Además, gracias al estudio de Pereira et al. (29) se sabe que el Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) contribuye a la gravedad y mortalidad del paludismo cerebral regulando la inflamación cerebral. Por lo que una mejor comprensión molecular de estos procesos podría proporcionar la base para el desarrollo basado en evidencia de terapias complementarias y la definición de marcadores diagnósticos de progresión de la enfermedad (13). Así mismo, se evaluaron los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10 en pacientes con MC con y sin inflamación cerebral severa, donde la inflamación cerebral severa en la MC pediátrica fue independiente de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en sangre analizadas que son marcadores de inflamación sistémica (25).

De manera semejante se sabe que el edema cerebral es un contribuyente subyacente tanto a la morbilidad como a la mortalidad en la MC pediátrica (30). en un estudio de en niños de Malawi, el 84% de los niños que murieron con una inflamación cerebral grave (25).

Otros factores que pueden contribuir en la patogenia de la malaria cerebral, es mencionado en el estudio de Fernandes et al. (31), donde encontraron al antígeno PbmaLS\_05 que contribuye al desarrollo de la malaria cerebral experimental (MCE) en ratones. O el estudio de Cohen et al. (32), sugieren que, al menos en el modelo de malaria experimental en ratón, el microARN puede tener un papel regulador en la patogénesis de la malaria grave.

Boldt et al (33), demostraron modificaciones en la expresión génica cuando diferentes células sanguíneas interactúan con el parásito durante la infección por *P. falciparum*. La producción de inmunoglobulina, la regulación del complemento y la señalización de IFN beta surgieron como características más discrepantes entre la malaria no complicada y otras presentaciones clínicas de infecciones por *P. falciparum*. Aunque varias asociaciones en la red transcripcional inferida deben validarse más, ARG1, BPI, CD163, IFI27, HP y TNFAIP6 tienen el potencial de servir como marcadores de pronóstico, dirigiendo las medidas terapéuticas tempranas para prevenir la evolución y la muerte de la enfermedad palúdica.

Se ha demostrado que las características clínicas del paludismo cerebral difieren notablemente entre niños y adultos. Las razones relacionadas con estas diferencias no están del todo claras, pero pueden estar asociadas con la inmunidad o la edad de los pacientes (3). Varios hallazgos distintivos en el examen del fondo de ojo son indicadores sensibles y específicos del secuestro de GRi en el cerebro (20). Villaverde et al. (34), en su estudio refleja, que la MC con retinopatía positiva se asocia con mayor inflamación, degradación de la BHE y daño neuronal.

Hoffmann et al. (35), identificó que ha habido avances significativos en la comprensión de la MC a través de estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM), que indican que la inflamación del cerebro es la causa de

muerte en la MC. Los niños típicamente mueren a través de un patrón de deterioro bastante estereotipado que indica disfunción del tronco encefálico, desde coma profundo con signos del tallo cerebral hasta una postura de descerebración y luego a una respiración irregular (Cheyne-Stokes), que luego cesa (20).

Además, una presión intracraneal elevada en 75 a 80% de los niños africanos con paludismo cerebral, que murieron o sobrevivieron con secuelas neurológicas, puede ser responsable de la mortalidad y morbilidad asociadas con la malaria cerebral. Sin embargo, el uso de manitol (un diurético osmótico) en niños ugandeses afectados por MC no mostró ningún efecto beneficioso sobre el resultado clínico del paludismo cerebral (3),

Los posibles biomarcadores de gravedad y las complicaciones del paludismo por *P. falciparum*, donde curiosamente, los marcadores CK-MB y PGC1 $\alpha$ , CKD-EPI eGFR y DAPK1, p53 y beclin1 se alteraron significativamente en la malaria sin complicaciones que en los controles sanos (36). Kampondeni et al. (37), concluyó que todas las medidas no invasivas del volumen cerebral funcionaron bien para predecir la muerte y proporcionar una medida indirecta del volumen cerebral.

En base de los modelos de pronóstico, estos carecen de pruebas sobre la generalización de la mayoría de estos modelos debido a la falta de validación externa. Por lo que se debe hacer hincapié en la validación externa de los modelos existentes y la publicación de los hallazgos de su uso en entornos clínicos para orientar a los médicos sobre las opciones de manejo según las prioridades de sus pacientes (38).

En un esfuerzo por reducir la alta mortalidad observada en pacientes que sufren de MC, se han implementado terapias adicionales en un esfuerzo por proporcionar los mejores resultados posibles. La mayoría de estas terapias adicionales se han centrado en vías biológicas específicas en un intento por modular mejor la respuesta del cuerpo a estas condiciones críticas. Las terapias complementarias se han centrado en modular la respuesta inmunitaria, reducir la carga de hierro, minimizar el estrés oxidativo, la expansión del

volumen sanguíneo, aumentar la producción de ON, reducir la coagulación sanguínea y disminuir la presión intracraneal. Si bien estas intervenciones pueden ser útiles en algunos casos, aún falta la literatura científica que respalde su efectividad (1).

Y los esfuerzos de control de la malaria durante los últimos 20 años han dado lugar a resultados notables, con una tasa de mortalidad por malaria disminuyendo. Esta disminución y la prevalencia se han atribuido al uso de mosquiteros tratados con insecticida y al control de vectores (18).

Langfitt et al. (8) encontró que la mitad de los supervivientes de MC presentaba problemas de desarrollo neurológico en la evaluación de 1 año. Con estos resultados. Otros estudios proporcionan informaron de deficiencias neurológicas y cognitivas persistentes en los supervivientes durante hasta 9 años después del alta. Se han documentado convulsiones múltiples, coma profundo / prolongado, hipoglucemia e hipertensión intracraneal como factores de riesgo importantes asociados con los déficits cognitivos (3)

Para el control de convulsiones en pacientes pediátricos, en un ensayo clínico, levetiracetam ofrece una opción asequible para el control de las convulsiones en la MC pediátrica y es más seguro que el fenobarbital (39). Además, el enfoque basado en microarrays puede identificar un subconjunto de antígenos de superficie variantes (VSA) que podrían informar el desarrollo de una vacuna para prevenir enfermedades graves o una prueba de diagnóstico para predecir niños en riesgo (40).

## CONCLUSIONES

- La fisiopatología de la malaria cerebral aún está en proceso de dilucidación, pero su proceso de comprensión ha dado pautas en fomentar intervenciones terapéuticas dirigidas a puntuales procesos, como por ejemplo las terapias biológicas, que, aunque carecen estudios que las defiendan, tienen un prometedor futuro.
- El estándar de oro de malaria, continua la visualización directa del parásito mediante microscopía. Además, el diagnóstico de malaria cerebral se lo realiza en base a un historial clínico completo, examen físico minucioso, antecedentes de viaje o el residir en áreas endémicas de malaria.
- El tratamiento de malaria cerebral se lo realiza en base a fármacos endovenosos como el artesunato, arteméter, quinina. Hay que otorgar a estos pacientes las medidas de soporte necesarias, dependiendo de las complicaciones que puede llegar a tener, como: fiebre, convulsiones, anemia, acidosis.
- La alta mortalidad de la malaria cerebral (>57%) ha ido disminuyendo gracias a los métodos de prevención primaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luzolo AL, Ngoyi DM. Cerebral malaria. Brain Res Bull [Internet]. febrero de 2019;145(December 2018):53–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923018303253>
2. Kaine J, Moran-guiati J, Tanch J, Clyne B. Cerebral and Plasmodium ovale Malaria in Rhode Island. RHODE ISL MED I CAL J [Internet]. 2020;(August):64–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752571/>
3. Hora R, Kapoor P, Thind KK, Mishra PC. Cerebral malaria – clinical manifestations and pathogenesis. Metab Brain Dis [Internet]. el 8 de abril de 2016;31(2):225–37. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11011-015-9787-5>
4. Ecuador M de SP del. Notificación de brotes SIVE – Alerta N° 50-2019 [Internet]. Gacetas Brotes – 2019. 2019. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/gacetas-brotes-2019/>
5. Bruneel F. Human cerebral malaria: 2019 mini review. Rev Neurol (Paris) [Internet]. septiembre de 2019;175(7–8):445–50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378719306605>
6. Singh J, Verma R, Tiwari A, Mishra D, Singh HP. Retinopathy as a prognostic marker in cerebral malaria. Indian Pediatr [Internet]. el 16 de abril de 2016;53(4):315–7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13312-016-0844-x>
7. Brejt JA, Golightly LM. Severe malaria. Curr Opin Infect Dis [Internet]. octubre de 2019;32(5):413–8. Disponible en: <http://journals.lww.com/00001432-201910000-00007>
8. Langfitt JT, McDermott MP, Brim R, Mboma S, Potchen MJ, Kampondeni SD, et al. Neurodevelopmental Impairments 1 Year After Cerebral Malaria. Pediatrics [Internet]. febrero de 2019;143(2):e20181026. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2018-1026>
9. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [Internet]. Vol. 135, Medicina Clínica. 2010. p. 507–11. Disponible en: [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA\\_Spanish.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf)
10. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. Actas Urol Esp [Internet]. 2018;42(8):499–506. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>

11. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. el 23 de diciembre de 2020;19(1):266. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-020-03336-z>
12. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B, et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. *Médecine Mal Infect* [Internet]. marzo de 2020;50(2):161–93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X19310613>
13. Dunst J, Kamena F, Matuschewski K. Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. el 20 de julio de 2017;7(JUL). Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00324/full>
14. Pais TF, Penha-Gonçalves C. Brain Endothelium: The “Innate Immunity Response Hypothesis” in Cerebral Malaria Pathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. el 29 de enero de 2019;9(JAN):1–8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03100/full>
15. Nishanth G, Schlüter D. Blood–Brain Barrier in Cerebral Malaria: Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Trends Parasitol* [Internet]. julio de 2019;35(7):516–28. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492219300868>
16. Vanka R, Nakka VP, Kumar SP, Baruah UK, Babu PP. Molecular targets in cerebral malaria for developing novel therapeutic strategies. *Brain Res Bull* [Internet]. abril de 2020;157(January):100–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923020300794>
17. Henry B, Roussel C, Carucci M, Brousse V, Ndour PA, Buffet P. The Human Spleen in Malaria: Filter or Shelter? *Trends Parasitol* [Internet]. mayo de 2020;36(5):435–46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147149222030060X>
18. Ansong D, Seydel KB, Taylor TE. Infections of the Blood and Reticuloendothelial System 101- Malaria. En: *Hunter’s Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2020. p. 734–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00101-0>
19. Gerstenlauer C. Recognition and Management of Malaria. *Nurs Clin North Am* [Internet]. junio de 2019;54(2):245–60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029646519300106>

20. Moxon CA, Gibbins MP, McGuinness D, Milner DA, Marti M. New Insights into Malaria Pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. el 24 de enero de 2020;15(1):315–43. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640>
21. Leblanc C, Vasse C, Minodier P, Mornand P, Naudin J, Quinet B, et al. Management and prevention of imported malaria in children. Update of the French guidelines. *Médecine Mal Infect* [Internet]. marzo de 2020;50(2):127–40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X18305961>
22. Riggle BA, Miller LH, Pierce SK. Desperately Seeking Therapies for Cerebral Malaria. *J Immunol* [Internet]. el 15 de enero de 2020;204(2):327–34. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1900829>
23. Hafiz A, Alam MA, Alghamdi OA, Mohammed A. Combination therapy and multidrug resistance in malaria parasite. En: *Combination Therapy Against Multidrug Resistance* [Internet]. Elsevier; 2020. p. 141–56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128205761000084>
24. Bruneel F, Raffetin A, Corne P, Llitjos JF, Mourvillier B, Argaud L, et al. Management of severe imported malaria in adults. *Médecine Mal Infect* [Internet]. marzo de 2020;50(2):213–25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X18305870>
25. Harawa V, Njie M, Kessler A, Choko A, Kumwenda B, Kampondeni S, et al. Brain swelling is independent of peripheral plasma cytokine levels in Malawian children with cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. el 26 de diciembre de 2018;17(1):435. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2590-0>
26. Leão L, Puty B, Dolabela MF, Pova MM, Né YGDS, Eiró LG, et al. Association of cerebral malaria and TNF- $\alpha$  levels: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. el 23 de diciembre de 2020;20(1):442. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05107-2>
27. Dhangadamajhi G, Kar A, Rout R, Dhangadamajhi P. A meta-analysis of TLR4 and TLR9 SNPs implicated in severe malaria. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. marzo de 2017 [citado el 20 de octubre de 2020];50(2):153–60. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822017000200153&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000200153&lng=en&tlng=en)
28. Chaorattanakawee S, Nuchnoi P, Hananantachai H, Tumkosit U, Saunders D, Naka I, et al. Sequence variation in *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-2 is associated with virulence causing severe and cerebral malaria. Craig AG, editor. *PLoS One* [Internet]. el 17 de enero de

- 2018;13(1):e0190418. Disponible en:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0190418>
29. Pereira DMS, Teixeira SA, Murillo O, Peixoto EPM, Araújo MC, Sousa NCF, et al. TRPV1 Contributes to Cerebral Malaria Severity and Mortality by Regulating Brain Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. el 16 de mayo de 2019;2019:1–15. Disponible en:  
<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9451671/>
30. Kampondeni S, Seydel KB, Zhang B, Small DS, Birbeck GL, Hammond CA, et al. Amount of Brain Edema Correlates With Neurologic Recovery in Pediatric Cerebral Malaria. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. abril de 2020;39(4):277–82. Disponible en:  
<http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002573>
31. Fernandes P, Howland SW, Heiss K, Hoffmann A, Hernández-Castañeda MA, Obrová K, et al. A Plasmodium Cross-Stage Antigen Contributes to the Development of Experimental Cerebral Malaria. *Front Immunol* [Internet]. el 14 de agosto de 2018;9(AUG):1–20. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01875/full>
32. Cohen A, Zinger A, Tiberti N, Grau GER, Combes V. Differential plasma microvesicle and brain profiles of microRNA in experimental cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. el 11 de diciembre de 2018;17(1):192. Disponible en:  
<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2330-5>
33. Boldt ABW, van Tong H, Grobusch MP, Kalmbach Y, Dzeing Ella A, Kombila M, et al. The blood transcriptome of childhood malaria. *EBioMedicine* [Internet]. el 20 de febrero de 2019;40:614–25. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396418306327>
34. Villaverde C, Namazzi R, Shabani E, Park GS, Datta D, Hanisch B, et al. Retinopathy-Positive Cerebral Malaria Is Associated With Greater Inflammation, Blood-Brain Barrier Breakdown, and Neuronal Damage Than Retinopathy-Negative Cerebral Malaria. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. el 6 de diciembre de 2019;(Xx Xxx):1–7. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piz082/5664701>
35. Hoffmann A, Pfeil J, Mueller A-K, Jin J, Deumelandt K, Helluy X, et al. MRI of Iron Oxide Nanoparticles and Myeloperoxidase Activity Links Inflammation to Brain Edema in Experimental Cerebral Malaria. *Radiology* [Internet]. febrero de 2019;290(2):359–67. Disponible en:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018181051>
36. Bhardwaj N, Ahmed MZ, Sharma S, Srivastava B, Pande V, Anvikar AR. Clinicopathological study of potential biomarkers of Plasmodium falciparum

malaria severity and complications. *Infect Genet Evol* [Internet]. enero de 2020;77:104046. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134819302722>

37. Kampondeni S, Birbeck G, Seydel K, Beare N, Glover S, Hammond C, et al. Noninvasive measures of brain edema predict outcome in pediatric cerebral malaria. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2018;9(1):53. Disponible en: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/noninvasive-measures-of-brain-edema-predict-outcome-in-pediatric-cerebral-malaria/>

38. Njim T, Tanyitiku BS. Prognostic models for the clinical management of malaria and its complications: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. el 26 de noviembre de 2019;9(11):e030793. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-030793>

39. Birbeck GL, Herman ST, Capparelli E V., Dzinjalama FK, Abdel Baki SG, Mallewa M, et al. A clinical trial of enteral Levetiracetam for acute seizures in pediatric cerebral malaria. *BMC Pediatr* [Internet]. el 1 de diciembre de 2019;19(1):399. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1766-2>

40. Travassos MA, Niangaly A, Bailey JA, Ouattara A, Coulibaly D, Lyke KE, et al. Children with cerebral malaria or severe malarial anaemia lack immunity to distinct variant surface antigen subsets. *Sci Rep* [Internet]. el 19 de diciembre de 2018;8(1):6281. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-24462-4>

41. Njim T, Tanyitiku BS. Prognostic models for the clinical management of malaria and its complications: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. el 26 de noviembre de 2019;9(11):e030793. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-030793>

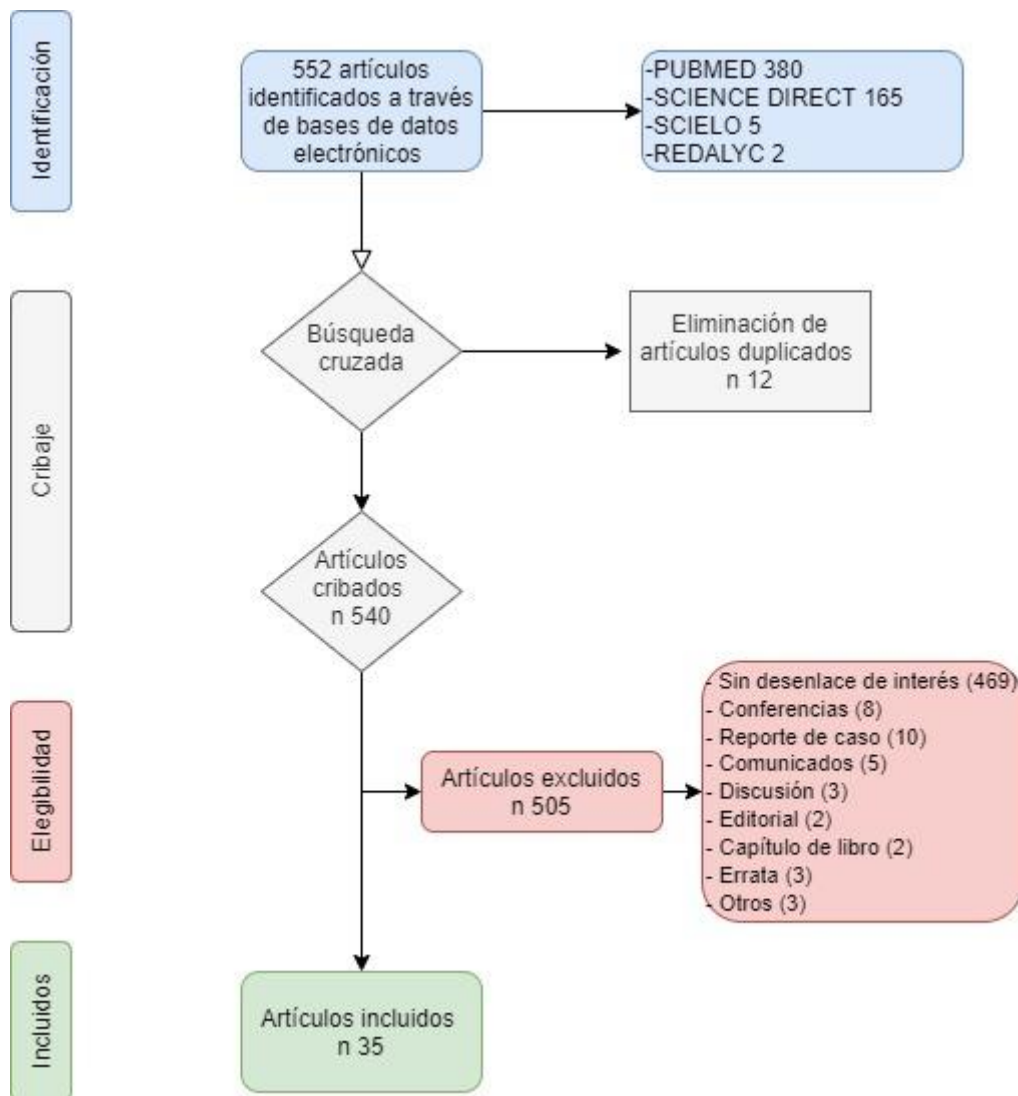
42. Thakur KT, Vareta J, Carson KA, Kampondeni S, Potchen MJ, Birbeck GL, et al. Cerebrospinal fluid Plasmodium falciparum histidine-rich protein-2 in pediatric cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. el 23 de diciembre de 2018;17(1):125. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2272-y>

## GLOSARIO

- **PRISMA:** es un conjunto mínimo de elementos, basados en evidencias, para ayudar a presentar informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- **MeSH:** es el tesoro de Medline, un vocabulario controlado que contiene los descriptores utilizados en la base de datos.
- **Pubmed:** es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, aunque también una variedad de revista científicas de similar calidad pero que no son parte de MEDLINE. A través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de estos artículos de investigación biomédica.
- **Recurrencia:** infección intraeritrocítica repetida que causa síntomas asociados con la malaria. • **Recaída:** una infección recurrente causada por una nueva generación de parásitos en estadio sanguíneo que emergen de los hipnozoitos en el hígado (*P. vivax*, *P. ovale*).
- **Reinfección:** una infección recurrente causada por una nueva exposición a mosquitos infecciosos, que se diferencia mejor del recrudecimiento por métodos moleculares.
- **Endemicidades:** esta medida tradicional se ha basado en diferentes indicadores a lo largo de los años y es más útil como descripción general de la relación entre la transmisión de parásitos y la enfermedad de la malaria en un entorno determinado.
- **Granzimas:** son una familia de proteasas de serina altamente homólogas, contenidas en gránulos citotóxicos provenientes de los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales de la inmunidad innata y adaptativa.

## ANEXOS

### Anexo N° 1. Diagrama de búsqueda de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos



## Anexo N° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Riesgos de sesgo  Estudios incluidos	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la secuencia	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva
Dhangadamajhi G. et al. 2017. Pubmed.	+	+	-	-	+	+
Leão L. et al. 2020. Pubmed.	-	-	-	+	+	+
Njim T. et al. 2019. Pubmed.	-	-	+	+	+	+
Birbeck G. et al. 2019. Pubmed.	+	+	+	+	+	?
Harawa V. et al. 2018. Pubmed.	?	?	+	+	-	?
Kampondeni S. et al. 2018. Pubmed.	+	+	+	+	+	+
Kampondeni S. et al. 2020. Pubmed.	-	-	+	+	?	?
Boldt A. et al. 2019. Science Direct.	+	+	?	+	?	+
Bhardwaj N. et al. 2020. Science Direct.	-	-	+	+	?	?
Chaorattanakawee S. et al. 2018. Pubmed.	+	+	+	+	?	?
Villaverde C. et al. 2019. Pubmed.	?	?	-	+	-	+



Bajo riesgo de sesgo



Riesgo incierto de sesgo



Alto riesgo de sesgo

### Anexo N° 3. Diseño del mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “diagnóstico y tratamiento de malaria cerebral”

#	Autor, año, base de datos	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusión
1	Dhangadamajhi G. et al. 2017. Pubmed. (27)	Metaanálisis		Los resultados mostraron asociaciones significativas del alelo -1486C con el riesgo de malaria severa en el contraste de alelos (T vs C, p = 0.004, OR = 1.26) y homocigotos (TT vs CC, p = 0.03, OR = 1.51) genéticos. modelos. No hubo asociación entre las variantes D299G o T-1237C y la malaria no complicada o grave utilizando ninguno de los modelos genéticos probados.	Sin embargo, los resultados de nuestro metaanálisis deben considerarse preliminares e interpretarse con cautela en el contexto de sus limitaciones. En consecuencia, se deben realizar estudios futuros con grandes tamaños de muestra de contextos globales de paludismo y con casos y controles bien definidos para verificar los hallazgos actuales.
2	Leão L. et al. 2020. Pubmed. (26)	Revisión sistemática		Entre los ocho artículos, cinco han evaluado la dosis plasmática de TNF- $\alpha$ , mientras que dos han evaluado en la sangre y uno en el cerebro (post-Morten). Entre ellos, sólo cinco estudios mostraron niveles más altos de TNF- $\alpha$ en el grupo de malaria cerebral en comparación con el grupo de malaria grave. Se identificaron problemas metodológicos con respecto al tamaño de la muestra, la aleatorización y la ceguera, pero no se detectó riesgo de sesgo.	Aunque los resultados sugirieron que el nivel de TNF- $\alpha$ está asociado con la malaria cerebral, la evidencia es inconsistente e imprecisa. Se necesitan más estudios observacionales que evalúen el TNF-alfa promedio
3	Njim T. et al. 2019. Pubmed. (41)	Revisión sistemática		Para los modelos que predicen la mortalidad, todos los modelos tenían disfunción neurológica como predictor; en niños, la mitad de los modelos contenían hipoglucemia e insuficiencia respiratoria como predictor, mientras que seis de los nueve modelos en adultos tenían insuficiencia respiratoria como predictor clínico. La acidosis, la insuficiencia renal y el shock también fueron predictores comunes de mortalidad. Dieciocho de los artículos describieron modelos que podrían ser aplicables en entornos de la vida real y todos los artículos tenían un alto riesgo de sesgo debido a la falta de uso de métodos consistentes y actualizados de análisis interno.	Falta evidencia sobre la posibilidad de generalizar la mayoría de estos modelos debido a la falta de validación externa. Se debe hacer hincapié en la validación externa de los modelos existentes y la publicación de los hallazgos de su uso en entornos clínicos para orientar a los médicos sobre las opciones de manejo según las prioridades de sus pacientes.
4	Birbeck G. et al. 2019. Pubmed. (39)	Ensayo clínico controlado aleatorio	30	Entre 30 niños con MC en coma, la eLVT se absorbió rápidamente y se toleró bien. El aclaramiento de eLVT fue menor en pacientes con mayor creatinina sérica (SCr) al ingreso, pero los parámetros farmacocinéticos generales fueron similares a los estudios farmacocinéticos pediátricos previos. A las 4 h de la primera dosis, el 90% alcanzó niveles terapéuticos (> 20 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ) y todos estuvieron por encima de 6 $\mu\text{g} / \text{mL}$ . 7/7 niños lograron no tener convulsiones con la dosis inicial de eLVT. Comparando 23 eLVT con 21 pacientes con	El LVT enteral ofrece una opción asequible para el control de las convulsiones en la MC pediátrica y es más seguro que el fenobarbital

				fenobarbital entre los cuales 15/21 recibieron fenobarbital, no se observaron diferencias durante minutos con las convulsiones, ausencia de convulsiones, duración del coma, secuelas neurológicas o muerte, pero eLVT fue más seguro (p = 0.019). El fenobarbital se suspendió en 3/15 debido a efectos secundarios respiratorios.	
5	Harawa V. et al. 2018. Pubmed. (25)	Casos controles	y 195 niños	Los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10 no difirieron entre los pacientes con MC con y sin inflamación cerebral grave. En comparación con los niños sin inflamación cerebral, los niveles de IL-12 fueron más altos en los niños con inflamación grave (p <0,01, sin inflamación 1 pg / ml, IQR [1] frente a hinchazón grave 18,7 pg / ml, IQR [1–27]) , mientras que las concentraciones de TNF fueron más altas en los niños con inflamación moderada del cerebro en comparación con los niños sin inflamación (p <0,01, sin inflamación 3 pg / mL, IQR [1–20] vs. inflamación moderada 24 pg / mL, IQR [8–58 ] . El análisis multivariado mostró que ninguna citoquina predijo de forma independiente la inflamación cerebral.	La inflamación cerebral grave en la MC pediátrica fue independiente de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en sangre analizadas, que son marcadores de inflamación sistémica. Palabras clave:
6	Kampondeni S. et al. 2018. Pubmed. (37)	Estudio retrospectivo de casos y controles	78	Las áreas bajo la curva (AUC) con intervalo de confianza del 95% en las medidas de las resonancias magnéticas iniciales fueron: radiólogo - derivado puntuación = 0,69 (0,58 a 0,79; P = 0,0037); dimensión anteroposterior (AP) de la cisterna prepontina = 0,70 (0,56–0,78; P = 0,0133); Relación de SamKam [Rt. Altura del lóbulo parietal / (dimensión AP prepontina + dimensión AP del cuarto ventrículo)] = 0,74 (0,63–0,83; P = 0,0002); y el espacio global del líquido cefalorraquídeo (LCR) determinado por ClearCanvas = 0,67 (0,55–0,77; P = 0,0137).	Todas las medidas no invasivas del volumen cerebral (VB) funcionaron bien para predecir la muerte y proporcionar una medida indirecta del volumen cerebral. La evaluación inicial de la resonancia magnética puede informar los ensayos clínicos futuros para la selección de sujetos, el ajuste del riesgo o la estratificación. Se pueden utilizar medidas de cambio temporal para organizar la malaria cerebral pediátrica.
7	Kampondeni S. et al. 2020. Pubmed. (30)	Estudio de casos y controles	54	La duración del coma antes del ingreso fue similar entre los casos y los controles (16,1 frente a 15,3; P = 0,81), pero el coma general fue más prolongado entre los niños con secuelas (60 frente a 38 horas; P <0,01). Los volúmenes iniciales de LCR más bajos y los volúmenes disminuidos a lo largo del tiempo se asociaron con una mayor probabilidad de secuelas neurológicas al alta. Conclusiones:	Entre los supervivientes pediátricos de MC con coma prolongado, el volumen de LCR inicial más bajo y la disminución del volumen durante el coma se asocian con secuelas neurológicas al alta. Estos hallazgos sugieren que el edema cerebral es un contribuyente subyacente tanto a la morbilidad como a la mortalidad en la MC pediátrica.
8	Boldt A. et al. 2019. Science Direct. (33)	Casos controles	y	Nuestros datos indican que el perfil de expresión de 22 genes difirió significativamente entre los grupos investigados. La producción de inmunoglobulina, la regulación del complemento y la señalización de IFN beta, en particular las firmas de unión de IRF7 e ISRE en los genes correspondientes, fueron las más	Se demostraron modificaciones en la expresión génica cuando diferentes células sanguíneas interactúan con el parásito durante la infección por P. falciparum. La producción de inmunoglobulina, la regulación del complemento y la señalización de

				conspicuas. La regulación a la baja en la malaria cerebral parece depender de factores de transcripción de hipoxia AhRF, GABP y HIF1. Los niveles de transcripción de ARG1, BPI, CD163, IFI27, HP y TNFAIP6 se correlacionaron positivamente con la lactatemia y negativamente con las concentraciones de hemoglobina.	IFN beta surgieron como características más discrepantes entre la malaria no complicada y otras presentaciones clínicas de infecciones por P. falciparum..
9	Bhardwaj N. et al. 2020. Science Direct. (36)	Casos controles	y 96	Los parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio se alteraron significativamente en el grupo de casos en comparación con los controles sanos, valor de $p < 0,05$ excepto sexo, colesterol, triglicéridos, Gamma-GT y citocromo-C. La frecuencia respiratoria, CK-MB, ácido úrico, CKD-EPI eGFR, bilirrubina total, caveolina1 y pLDH se alteraron significativamente en el grupo de malaria grave en comparación con el grupo de malaria no complicada (valor de $p < 0,05$ )	Curiosamente, los marcadores conocidos de enfermedad cardíaca CK-MB y PGC1 $\alpha$ , marcador de disfunción renal CKD-EPI eGFR y otros marcadores de señalización celular, DAPK1, p53 y beclin1 se alteraron significativamente en la malaria sin complicaciones que en los controles sanos. Estos hallazgos pueden allanar el camino para el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad y la complejidad de la infección por malaria.
10	Chaorattanakawee S. et al. 2018. Pubmed. (28)	Casos controles	y 480	Se examinó la asociación de las variaciones de msp2 con la gravedad de la enfermedad. Encontramos que el alelo N en el codón 8 del Bloque 2 en el gen msp2 similar al FC27 se asoció significativamente con una enfermedad grave sin complicaciones cerebrales (razón de probabilidades = 2.73, $P = 0.039$ ), mientras que el alelo K en el codón 17 del Bloque 4 en el gen msp2 similar al 3D7 se asoció con la malaria cerebral (razón de posibilidades = 3,52, $P = 0,024$ ). Los datos sugieren posibles roles de los alelos asociados en los procesos de invasión de parásitos y la patogenicidad mediada por el sistema inmunológico.	El presente estudio caracterizó variantes de secuencia de msp2 en aislamientos de P. falciparum de pacientes con diferentes presentaciones clínicas, lo que sugiere que el alelo K en el codón 17 del bloque 4 en la familia 3D7 y el alelo N en el codón 8 del bloque 2 en la familia FC27 pueden estar asociados con mayor riesgo de paludismo cerebral y otras complicaciones graves, respectivamente.
11	Villaverde C. et al. 2019. Pubmed. (34)	Casos controles	y 261	Los niños con retinopatía positiva tenían niveles más altos de proteína C reactiva en plasma ( $p = 0,013$ ), ferritina y eritropoyetina (ambos $p < 0,001$ ), un aumento de la proporción de líquido cefalorraquídeo (LCR): albúmina plasmática ( $p < 0,001$ ) y niveles más altos de proteína tau en el LCR ( $p = 0,049$ ) que los niños RN. Los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo en plasma y LCR no difirieron entre los niños con RP y RN. Los niños RN tenían niveles plasmáticos más altos de endotelina 1 ( $p = 0,003$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas ( $p = 0,012$ ) y factor plaquetario 4 ( $p = 0,034$ ).	RP y RN CM pueden representar diferentes fases de CM. RN CM puede ser impulsado por vasoespasmo temprano y plaquetas activación, mientras que el RP CM más avanzado se asocia con mayor inflamación, aumento del impulso eritropoyético, ruptura de la barrera hematoencefálica y lesión neuronal, cada uno de los cuales puede contribuir a una mayor gravedad de la enfermedad.

12	Thakur K. et al. 2018. Pubmed. (42)	Un estudio retrospectivo	94	En esta cohorte de 94 pacientes, la mediana de edad fue de 44 (rango intercuartílico 29-62) meses, 53 (56,4%) pacientes eran hombres, 6 (7%) estaban infectados por el VIH y 10 (11%) murieron durante la hospitalización. Las concentraciones elevadas de lactato plasmático ( $p = 0,005$ ) y LCR PfHRP-2 ( $p = 0,04$ ) se asociaron significativamente con la muerte. En el análisis multivariable, una mayor PfHRP-2 en el LCR se asoció con la muerte (odds ratio 9,00, intervalo de confianza del 95% 1,44-56,42) mientras que la PfHRP-2 plasmática	La elevación del LCR, pero no la PfHRP-2 plasmática, se asocia con la muerte en esta cohorte pediátrica de MC. La salida de PfHRP-2 al LCR puede representar una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica relacionada con el secuestro de eritrocitos parasitados en la microvasculatura cerebral
13	Langfitt J. et al. 2019. Pubmed. (8)	Estudio de control de exposición	de 85	El deterioro cognitivo o del desarrollo (, percentil 10 de la distribución de control) y / o la nueva aparición de problemas de conducta informados por los cuidadores ocurrieron en el 53% de los casos de pacientes en comparación con el 20% de los pacientes en el grupo de control (odds ratio 4,5; IC del 95% : 2,4 a 8,6; $p, 0,001$ ).	La mitad de los supervivientes de MC tenían problemas de desarrollo neurológico en la evaluación de 1 año. Con estos resultados, apoyamos los ensayos de prevención de intervenciones neuroprotectoras agudas y la asignación de recursos a los esfuerzos de evaluación, educación y rehabilitación para reducir la carga significativa a largo plazo de las deficiencias asociadas con la MC en las familias y sus comunidades.
14	Cohen A. et al. 2018. Pubmed. (32)	Experimento en animales		Se estudió el cambio en la abundancia de miARN después de la infección de ratones CBA con la cepa Plasmodium berghei ANKA (que causa MC experimental) y Plasmodium yoelii, que causa malaria grave sin complicaciones cerebrales, denominada no MC (NCM). La expresión de miARN se analizó usando microarrays para comparar MV de ratones sanos (NI) y CM, produciendo varios miARN de interés.	Estos datos sugieren que, al menos en el modelo de ratón, el miARN puede tener un papel regulador en la patogenia de la malaria grave.
15	Hoffmann A. et al. 2019. Pubmed. (35)	Experimentos con animales		La mejora de MAPO-Gd ocurrió en puntos calientes de CM inflamatorios (bulbo olfatorio. Corriente migratoria rostral. Tronco encefálico. Corteza, $P, .05$ para todas las regiones en comparación con los ratones de control; relación de intensidad de la señal del bulbo olfatorio medio: $1.40 \pm 0.07$ vs $0.96 \pm 0.01$ , $P, .01$ ). La mejora se redujo en ratones knockout para MPO (relación de intensidad de señal media a los 60 minutos: $1,13 \pm 0,04$ frente a $1,40 \pm 0,07$ en CM, $p < 0,05$ ).	Las imágenes de nanopartículas de óxido de hierro mostraron una fuerte participación inflamatoria de la microvasculatura en un modelo murino de malaria cerebral. Además, las imágenes de gadolinio con bis-5-hidroxi-triptamida-dietilentiainopentaacetato mostraron inflamación parenquimatosa e intraventricular. Este enfoque combinado de imágenes moleculares vincula la inflamación vascular con la ruptura de la barrera hematoencefálica y la barrera hematoencefálica que se correlacionan con el edema cerebral global y la gravedad de la enfermedad.

16	Fernandes P. et al. 2018. Pubmed. (31)	Experimento en animales	Además, las células T CD8 + específicas de PbmaLS_05 contribuyeron al desarrollo de ECM después de la infección por esporozoitos pero no por iRBC, lo que sugiere que los antígenos preeritrocíticos como PbmaLS_05 también pueden contribuir al desarrollo de síntomas cerebrales. Nuestros datos destacan así la importancia de la vía natural de infección en el estudio de la MEC, con posibles implicaciones para las estrategias vacunales y terapéuticas contra la malaria.
17	Pereira D. et al. 2019. Pubmed. (29)	Experimento en animales	El potencial receptor transitorio vanilloide 1 (TRPV1) es un canal permeable al Ca + 2 expresado en células neuronales y no neuronales, conocido como sensor de estrés oxidativo. Desempeña un papel protector en la infección bacteriana y los hallazgos recientes indican que este receptor modula las poblaciones de monocitos en ratones con malaria; sin embargo, su papel en la progresión y el resultado del paludismo cerebral no está claro.
18	Hora R. et al. 2016. Pubmed. (3)	Revisión bibliográfica	Una de las enfermedades del sistema nervioso central más comunes en los países tropicales es la malaria cerebral (MC). La malaria es una infección común por protozoos que es responsable de una enorme mortalidad mundial y una carga económica para la sociedad. Los episodios de MC causados por Plasmodium falciparum (Pf) pueden ser letales, mientras que es probable que los supervivientes sufran deficiencias neurológicas debilitantes persistentes, especialmente frecuentes en los niños
19	Dunst J. et al. 2017. Pubmed. (13)	Revisión bibliográfica	El paludismo cerebral es una de las principales causas de mortalidad asociada al paludismo y actualmente se carece de estrategias terapéuticas complementarias eficaces. Los procesos fisiopatológicos centrales implicados en el desarrollo de la malaria cerebral incluyen un desequilibrio de las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias a la infección por Plasmodium, la activación de las células endoteliales y la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica.
20	Pais P. et al. 2019. Pubmed. (14)	Revisión bibliográfica	La malaria cerebral (MC) es un síndrome neurológico potencialmente mortal causado por la infección por Plasmodium falciparum que afecta principalmente a niños en África. Los modelos de patogénesis actuales implican a factores derivados del parásito y del huésped en el deterioro de la integridad del endotelio vascular cerebral (BVE). El secuestro de glóbulos rojos infectados con Plasmodium (iRBC) en microvasos cerebrales es un sello distintivo de la patología de la MC
21	Moxon C. et al. 2020. Pubmed. (20)	Revisión bibliográfica	La malaria sigue siendo una importante amenaza para la salud pública en las regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Aunque menos del 1% de las infecciones por malaria son mortales, esto conduce a alrededor de 430.000 muertes por año, predominantemente en niños pequeños en África subsahariana. Por lo tanto, es imperativo entender por qué un subconjunto de individuos infectados desarrolla síndromes severos y algunos de ellos mueren y qué diferencia estos casos de la mayoría que se recupera.
22	Travassos M. et al. 2018. Pubmed. (40)	Revisión bibliográfica	Los antígenos de superficie variantes (VSA) desempeñan un papel fundamental en la patogénesis grave de la malaria. Definir las lagunas, o "lagunas", en la inmunidad a estos antígenos de Plasmodium falciparum en niños con paludismo grave mejoraría nuestra comprensión de la vulnerabilidad al paludismo grave y cómo se desarrolla la inmunidad protectora. Utilizando un microarray de proteínas con 179 variantes de antígeno de tres familias de VSA, así como más de 300 variantes de otros tres estadios sanguíneos P
23	Henry B. et al. 2020. Pubmed. (17)	Revisión bibliográfica	El bazo humano es un centinela inmunológico y controla la calidad de los glóbulos rojos (RBC). Al retener mecánicamente subconjuntos de glóbulos rojos infectados, el bazo puede reducir el ritmo al que aumenta la biomasa del parásito antes de que opere la respuesta inmune adaptativa. Por el contrario, el bazo puede contribuir a la patogenia del paludismo, en particular a la anemia asociada con la esplenomegalia. Los bazos grandes también pueden albergar parásitos en portadores crónicos. Tras el tratamiento con artemisininas, el bazo elimina los parásitos circulantes mediante picaduras y libera glóbulos rojos "una vez infectados" en circulación. Esta
24	Ansong D. et al. 2020. Science Direct. (18)	Revisión bibliográfica	La malaria es un azote antiguo y duradero de la humanidad. Aproximadamente 3 mil millones de personas, casi la mitad de la población mundial, corren el riesgo de contraer la infección y la enfermedad de malaria. En 2016, esto resultó en 216 millones de casos de malaria y 445.000 muertes. La malaria ha dado forma al genoma humano ; complicadas campañas militares importantes; ataques farmacológicos eludidos; indicadores económicos internacionales afectados negativamente; y desafío a

			generaciones de médicos, científicos y legisladores. Malaria
25	Bouchaud O. et al. 2020. Science Direct. (12)	Revisión bibliográfica	En 2015, 91 países eran endémicos de malaria (43 en África subsahariana), se notificaron 212 millones de nuevos casos (429.000 muertes) con el 90% de los casos y el 92% de las muertes en África subsahariana. Plasmodium falciparum causó más del 90% de las muertes (99% en África) y el 7,2% se debió a Plasmodium vivax. En 2015, 57 países habían reducido su número de casos de malaria en más del 75% en comparación con 2000. La Estrategia Técnica Mundial para la Malaria 2016-2030 aprobada por la Salud Mundial
26	Bruneel F. et al. 2020. Science Direct. (24)	Revisión bibliográfica	El manejo de la malaria grave importada es una emergencia de diagnóstico y tratamiento y debe realizarse inicialmente en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento antiinfeccioso se basa ahora en artesunato intravenoso, que debe estar disponible en todos los hospitales del país que puedan recibir pacientes graves de malaria importados. Por tanto, la quinina intravenosa se utiliza como tratamiento de segunda línea y está restringida a indicaciones limitadas. El manejo de cuidados intensivos de la insuficiencia orgánica es esencial, particularmente en pacientes que presentan malaria muy grave.
27	Gerstenlauer C. 2019. Science Direct. (19)	Revisión bibliográfica	La malaria es uno de los problemas de salud pública más graves del mundo. Cada viajero necesita una evaluación individual de su riesgo de malaria. Los viajeros pueden protegerse de la malaria tomando medicamentos recetados, preven t ing picaduras de mosquitos, ya través de la conciencia de los síntomas . Los proveedores de atención médica deben ser conscientes de que la malaria en viajeros febriles con frecuencia se diagnostica erróneamente; Los proveedores de atención médica deben obtener un historial de viajes completo de todos los pacientes con características clínicas infecciosas. Los esfuerzos de control de la malaria están limitados por nuestra comprensión incompleta de Plasmodium y las complejas relaciones entre las poblaciones humanas y las múltiples especies de mosquitos y parásitos.
28	Vanka R. et al. 2020. Science Direct. (16)	Revisión bibliográfica	La malaria cerebral (MC) es la complicación neurológica grave asociada con la infección por Plasmodium falciparum. En entornos clínicos, la MC se caracteriza predominantemente por fiebre, ataques epilépticos y formas asexuales de parásitos en frotis de sangre, coma e incluso la muerte. El deterioro cognitivo en niños y adultos, incluso después de la supervivencia, es una de las consecuencias sorprendentes de la MC. Un diagnóstico deficiente a menudo conduce a una terapia antipalúdica inadecuada que, a su vez, se convierte en una forma grave de enfermedad. Activación
29	Nishanth G. et al. 2019. Pubmed. (15)	Revisión bibliográfica	Los estudios en humanos y el modelo murino han implicado la ruptura de la barrera hematoencefálica (BBB) en el curso letal de la enfermedad. Por lo tanto, los esfuerzos para aliviar la disfunción BBB podrían servir como terapia complementaria. Aquí, revisamos los mecanismos asociados con la interrupción de la BBB. Además, discutimos el conocimiento actual, aún limitado, sobre la contribución de diferentes tipos de células, micropartículas y la vía de la quinurenina en la regulación de la disfunción de la BHE, y cómo estas moléculas podrían usarse como posibles nuevas dianas terapéuticas.
30	Luzolo A. et al. 2019. Science Direct. (1)	Revisión bibliográfica	La infección humana se produce durante la ingestión de sangre de un mosquito hembra infectado que pertenece al género Anopheles. Se estima que alrededor del 1% de los niños infectados con Plasmodium falciparum desarrollan una forma más grave de malaria, que eventualmente puede conducir a complicaciones cerebrales, incluida la malaria cerebral (MC). La MC se puede diagnosticar positivamente en pacientes que no pueden localizar un estímulo doloroso, con parasitemia asexual periférica por P. falciparum y sin otras causas identificables de encefalopatía
31	Schiess N. et al. 2020. Pubmed. (11)	Revisión bibliográfica	A medida que el parásito Plasmodium no entra en el cerebro, sino que reside en el interior de los eritrocitos y se limitan a la luz de la vasculatura del cerebro, la neuropatogenia que lleva a estas secuelas neurológicas no está clara y bajo - investigado. Curiosamente, la patología de la MC post mortem difiere en las regiones del cerebro, como la aparición de puntos hemorrágicos en la materia blanca frente a la gris. Varios factores del huésped y parásito contribuyen al riesgo de CM, incluyendo la expo - Seguro a una edad temprana, parásitos - y de acogida - relacionados con la genética, el secuestro del

			parásito y el alcance de la respuesta inflamatoria del huésped. Hasta ahora, varios tratamientos complementarios propuestos no han tenido éxito en el tratamiento de la MC, pero son muy necesarios.
32	Bruneel F. 2019. Science Direct. (5)	Revisión bibliográfica	Los principales mecanismos de la malaria cerebral combinan el secuestro de glóbulos rojos parasitados en los capilares cerebrales, la producción de citocinas, la acumulación de células inmunitarias / plaquetas y la liberación de micropartículas , lo que finalmente da como resultado lesiones endoteliales de la barrera hematoencefálica, que contribuyen a diversas lesiones cerebrales ( edema, isquemia, hemorragias ). Los hallazgos clínicos neurológicos van desde delirio simple hasta coma profundo. La fundoscopia, que refleja la microcirculación cerebral, se realiza actualmente en áreas endémicas y debe recomendarse durante la malaria cerebral importada.
33	Riggle B. et al. 2020. Pubmed. (22)	Revisión bibliográfica	La malaria es una enfermedad infecciosa mortal causada por parásitos de Plasmodium spp. que se estima en 435.000 vidas cada año, principalmente entre los niños africanos pequeños. Para la mayoría de los niños, la malaria es una enfermedad febril que se resuelve con el tiempo, pero en ~ 1% de los casos, por razones que no entendemos, la malaria se vuelve grave y potencialmente mortal. La malaria cerebral (MC) es la forma más común de malaria grave, y representa la gran mayoría de las muertes infantiles por malaria a pesar de la quimioterapia antiparasitaria altamente eficaz.
34	Hafiz A. et al. 2020. Science Direct. (23)	Revisión bibliográfica	La malaria causó alrededor de 219 millones de casos clínicos y 435.000 muertes en todo el mundo en el año 2017. Aproximadamente el 92% de los casos mundiales de malaria y el 93% de las muertes relacionadas con la malaria se registran en la región africana de la Organización Mundial de la Salud. La mayoría de las muertes por paludismo ocurren en niños menores de 5 años, lo que representa el 61% de todas las muertes por paludismo (Organización Mundial de la Salud, 2018). La enfermedad de la malaria es causada por un parásito protozoario que pertenece al género Plasmodium
35	Leblanc C. et al. 2020. Science Direct. (21)	Guía de práctica clínica	Las tasas de casos pediátricos graves han aumentado como en los adultos, pero las muertes son raras. El diagnóstico parasitológico requiere un frotis de sangre espeso (o una prueba inmunocromatográfica rápida) y un frotis de sangre fino. Alternativamente, se puede combinar una prueba de detección rápida de antígenos con una película de sangre fina. La trombocitopenia en los niños que presentan fiebre es altamente predictiva de malaria después de un viaje a un área endémica de malaria y, cuando se detecta, la malaria debe considerarse seriamente. El tratamiento de primera línea del paludismo por P. falciparum no complicado es ahora una terapia combinada basada en artemisinina (ACT), ya sea arteméter-lumefantrina o artenimol-piperaquina, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud en áreas endémicas.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **1400664700**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA CEREBRAL**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de diciembre del 2020

*Karen Palacios*  
**Karen Andrea Palacios Velin**  
**C.I. 1400664700**