

TRABAJO DE FIN DE MASTER:

“SINDROME NEUROLOGICO POST MALARIA”

AUTOR:

TERRONES LOZANO BILLY JOEL

TUTOR ACADEMICO:

EDUARDO MALMIERCA CORRAL

2020

INDICE

INTRODUCCION	03
RESUMEN	05
MARCO TEORICO	07
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	16
ANEXOS	20

I. INTRODUCCION:

La malaria o paludismo es la enfermedad parasitaria más frecuente del mundo. El alto riesgo de contraer esta enfermedad potencialmente mortal en el 40% de la población mundial y los más de 500 millones de personas afectadas anualmente, son algunas de las razones que sitúan a la malaria entre las mayores preocupaciones a nivel de salud pública. El aumento de la incidencia se ha relacionado con la creciente movilidad, resistencia del parásito a la quimiopprofilaxis, resistencia del mosquito *Anopheles* a los insecticidas, cambios en el clima y fracaso de los programas de reducción de la malaria.

Plasmodium falciparum es la especie más patógena, causante del 90% de las muertes por malaria y común en áreas tropicales. Se sabe que está asociada con un espectro de complicaciones sistémicas que van desde leves y autolimitadas hasta potencialmente mortales.

En los últimos años, se ha reconocido una complicación neurológica rara después del tratamiento eficaz de la malaria por *Plasmodium falciparum*, se trata del síndrome neurológico posterior a la malaria (PMNS) que ocurre días o semanas después de la eliminación del parásito, presentándose como una encefalopatía de gravedad variable, que constituye una complicación infrecuente del paludismo, siendo unas 300 veces más frecuente en pacientes con formas complicadas de la enfermedad con respecto a enfermos no complicados y su incidencia aproximada es de 0,1 %.

Al colocar en el buscador PubMed de los distintos trabajos de investigación que se obtuvieron entre 1999 y 2020 que coinciden con los términos : “Síndrome neurológico postmalaria”, se encuentra el informe de caso publicado por Yanis Tamsali et al en octubre del año 2018 donde citan 4 casos clínicos mas representativos obtenidos de una base de datos francesa de enfermedades infecciosas en hospitales docentes, de ellos el que llama la atención es el caso de un hombre Caucasico de 33 años de profesión piloto que inicia con fiebre, dolores de cabeza y vomitos diagnosticándole paludismo grave presentando insuficiencia hepática, una vez instaurado el tratamiento y con desaparición de la parasitemia en el día 10 de enfermedad muestra además de fiebre, compromiso neurológico con una resonancia magnética normal y en líquido cefalorraquídeo compatible con una meningitis linfocítica y alteración en el electroencefalograma, en

quien se instaura corticosteroides en los días 15-30, con mejoría clínica en el día 19, y resolución total de síntomas en el día 60.

Hasta el momento los mecanismos patogénicos involucrados no se comprenden bien, admitiéndose una posible causa inmunológica. La respuesta a los corticosteroides proporciona pruebas de que el PMNS es probablemente un fenómeno mediado inmunológicamente tal como se expone en el anterior caso citado.

Entre otras de sus formas de presentación clínica no menos importantes se encuentra el síndrome de Guillain-Barré, el temblor postural o incluso características neuropsiquiátricas aisladas. Aunque en una proporción significativa de los casos de SPM la resolución clínica se produce sólo con tratamiento conservador, se han utilizado corticoides en un intento de acelerar la recuperación. Kumar Panda P, et al en mayo del 2020 dan a conocer el reporte de caso de una niña de 12 años de edad con inicio agudo de manifestaciones neuropsiquiátricas aisladas, después de la malaria por *Plasmodium falciparum*. La neuroimagen, el examen clínico y los estudios del líquido cefalorraquídeo estaban dentro de los límites normales. La niña se recuperó completamente después del tratamiento con la terapia de pulso de metilprednisolona.

Al ser una complicación poco común, el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno pueden ayudar en la resolución temprana de los síntomas, además es importante mencionar que tanto los neurólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y pediatras en zonas endémicas y no endémicas de malaria deben ser conscientes de esta complicación rara, especialmente después de una infección grave por *Plasmodium falciparum*.

II. RESUMEN

La malaria es la segunda enfermedad infecciosa relacionada con la muerte más importante en el mundo después de la tuberculosis.

De las distintas especies, *Plasmodium falciparum* es la especie más patógena, causante del 90% de las muertes por malaria. La enfermedad causa deterioro neurológico durante su fase aguda y el paludismo cerebral puede provocar secuelas neurológicas, entre ellas el síndrome neurológico postmalaria (PMNS) que se caracteriza por un comienzo agudo de síntomas neuropsiquiátricos o neurológicos en pacientes tratados recientemente que no tienen parasitemia cuando los síntomas aparecen.

Dicho síndrome se produce días o semanas después de la erradicación del parásito, manifestándose por una encefalopatía de gravedad variable.

La etiología del SNPM no es bien conocida, pero las investigaciones sugieren que puede ser causado por un trastorno inmunológico en el que participan las citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 2 e interleukina 6) producidas durante el episodio de malaria, que permanecen aún después de un tratamiento efectivo. La pleocitosis linfocítica y las proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo, así como la respuesta favorable a los esteroides, aún cuando el SNPM es autolimitado con una duración aproximada de 2-14 días, también apoyan la hipótesis inmunológica.

En vista de ser una complicación poco común, el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno pueden ayudar en la resolución temprana de los síntomas.

Palabras clave: Malaria, síndrome neurológico postmalaria.

II. SUMMARY

Malaria is the second most important infectious disease related to death in the world after tuberculosis.

Of the different species, *Plasmodium falciparum* is the most pathogenic, causing 90% of malaria deaths. The disease causes neurological impairment during its acute phase and cerebral malaria can cause neurological sequelae, including the post-malarial neurological syndrome (PMNS) which is characterized by an acute onset of neuropsychiatric or neurological symptoms in newly treated patients who do not have parasitaemia when symptoms appear.

This syndrome occurs days or weeks after the parasite has been eradicated and is manifested by an encephalopathy of varying severity.

The etiology of SNPM is not well known, but research suggests that it may be caused by an immune disorder involving the cytokines (tumour necrosis factor alpha, interleukin 2 and interleukin 6) produced during the malaria episode, which remain even after effective treatment. The lymphocytic pleocytosis and the elevated proteins in the cerebrospinal fluid, as well as the favourable response to steroids, even when the SNPM is self-limited with a duration of approximately 2-14 days, also support the immunological hypothesis.

In view of the rare complication, early diagnosis and timely treatment may help in the early resolution of symptoms.

Keywords: Malaria, post-malarial neurological syndrome

III.MARCO TEORICO:

SINDROME NEUROLOGICO POSTMALARIA

La malaria es una enfermedad parasitaria grave, característica de países en vías de desarrollo y que, sin el tratamiento adecuado, tiene consecuencias fatales. Se le considera la enfermedad parasitaria más importante alrededor del mundo, ha estado presente en la raza humana por miles de años y en nuestros días sigue siendo una de las principales causas de muerte en países tropicales y subtropicales. Se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está en riesgo de adquirir la enfermedad. La principal zona en riesgo es el África subsahariana, donde ocurren 85% de los casos y 90% de las muertes por malaria, principalmente en niños menores de cinco años. [1]

La presentación clásica de la malaria consiste en paroxismos de fiebre alternando con períodos de fatiga, pero por lo demás bienestar relativo. Los síntomas asociados con los paroxismos febriles incluyen fiebre alta, sudores y dolor de cabeza, así como mialgia, dolor de espalda, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, palidez e ictericia. Sin embargo, la presentación clásica se ve en sólo el 50%-70% de los casos y el resto tiene manifestaciones atípicas. [2]

De las cinco especies de Plasmodium (falciparum, ovale, vivax, malariae y knowlesi) que afectan al humano, sólo falciparum es la que causa mayor mortalidad y la más común en la región del África subsahariana. Por su parte, vivax es habitual en Centro y Sudamérica, por su resistencia a climas adversos puede mantenerse latente en el hígado por meses o años. En la infección por Plasmodium falciparum el parásito emerge de los eritrocitos infectados y tiene gran capacidad de citoadherencia por medio de receptores endoteliales, que a su vez se encuentran en el cerebro (ICAM1), en la placenta y otros órganos (CD36). [3]

El paludismo por *Plasmodium falciparum* sigue siendo una causa común de morbilidad y mortalidad, con un estimado de 212 millones de casos y 429.000 muertes en 2015. La enfermedad causa deterioro neurológico durante su fase aguda y la malaria cerebral puede provocar *secuelas neurológicas*. Además, se ha notificado un retorno de signos neurológicos después de la curación desde 1987. [4]

Es conocido que la infección por *Plasmodium falciparum* causa complicaciones neurológicas graves. La más importante es la malaria cerebral, cuya mortalidad varía entre 10 y 50 % en los pacientes tratados. Raramente los pacientes pueden presentar un síndrome neurológico siguiendo el tratamiento efectivo que incluye una ataxia cerebelosa de comienzo tardío, una encefalomielitis aguda diseminada o una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. [5] El primer síndrome que se describió fue la ataxia cerebelosa retrasada en 1986, seguido por el Síndrome de Guillain-Barré-Strohl (AIDP) en 1992, y por último PMNS en 1996. [6] La PMNS comparte muchas características de la ADEM; por lo tanto, algunos autores describen la PMNS como una forma de ADEM. [7]

El SNPM se caracteriza por un comienzo agudo de síntomas neuropsiquiátricos o neurológicos en pacientes tratados recientemente por malaria debido a *Plasmodium falciparum* y que no tienen parasitemia cuando los síntomas aparecen. Una característica esencial que distingue al SNPM de la malaria cerebral es el momento de aparición. Surge después de la desaparición de la parasitemia, en un período variable que puede ser hasta de 2 meses. Sin embargo, los síntomas de la malaria cerebral aparecen con la parasitemia. [8] Es una enfermedad monofásica caracterizada por múltiples lesiones inflamatorias desmielinizadoras. Sus signos aparecen clásicamente de 2 a 30 días después del desencadenante infeccioso. [9]

Una obra de Senanayake et al. publicada en 1994 puede ser el primer gran informe sobre este fenómeno. En ella, los autores describieron a 74 pacientes de Sri Lanka, quienes, durante una gran epidemia en la década de 1980, presentaron un síndrome aislado de ataxia cerebelosa (DCA) autolimitante y retardado 3-41 días después de la aparición de la fiebre debido al paludismo por *falciparum*. Sin embargo, era difícil establecer una relación clara con un fenómeno post-malaria, ya que la aparición de signos neurológicos se produjo mientras que casi la mitad (34/74) de los pacientes todavía tenían frotis sanguíneos positivos, y 11 de ellos no habían recibido ningún tratamiento antipalúdico. [10]

El PMNS es una entidad rara que engloba signos neurológicos después de una malaria grave o no grave. Aparece después de un período sin síntomas. La enfermedad es autolimitante y se asocia con un buen resultado. Los patrones de RMN subrayan un posible vínculo con la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) o la encefalitis autoinmune. [11]

La primera descripción del SNPM la realizaron *Nguyen* y otros, los cuales publicaron los resultados de un estudio realizado en Vietnam, en 1994. De 1 176 pacientes con manifestaciones clínicas graves de malaria por *Plasmodium falciparum*, 21 (1,8 %) desarrollaron el SNPM. [12]

PMNS es una condición predominantemente autolimitada, que puede ocurrir después de la malaria grave por *Plasmodium falciparum*, no necesariamente cerebral, Schnorf et al en 1998 clasificaron el síndrome en tres categorías basadas en la gravedad clínica: Una forma leve caracterizada por ataxia cerebelosa aislada o temblor postural; una forma encefalopática difusa y relativamente leve, asociada con confusión aguda o convulsiones; y una encefalopatía grave caracterizada por afasia motora, mioclonos generalizados, temblor postural y ataxia cerebelosa. Las presentaciones poco frecuentes de PMNS incluyen síndrome de Guillain-Barré, temblor postural, o incluso características neuropsiquiátricas aisladas. [13]

La etiología de la PMNS sigue sin estar clara, pero su rápida resolución hace que una lesión estructural sea poco probable. Algunos autores sugieren obstrucción de la microvasculatura cerebral por células sanguíneas rojas parasitadas que inducen hipoxemia cerebral. Sin embargo, este mecanismo es cuestionable ya que la obstrucción de la microvasculatura no parece plausible debido al retraso potencialmente largo entre el episodio de malaria y el PMNS. Otra hipótesis postulada es la inmune mediado sobre la base de una respuesta positiva a la terapia con corticoesteroides en algunos pacientes, y el retraso de la aparición de síntomas de PMNS después de la resolución de los síntomas de la malaria. [14]

Los mecanismos subyacentes a PMNS no se entienden bien. El inicio tardío, la negatividad del frotis de sangre, la asociación con la fiebre y, a veces, la CRP elevada pueden sugerir una vía inflamatoria, que probablemente implica una presentación cruzada como en la AIE, pero no se ha hecho ninguna demostración de eso hasta la fecha. El período libre de síntomas de aproximadamente 15 días no está exento de interés, ya que corresponde aproximadamente a las 2-3 semanas necesarias para la producción de anticuerpos específicos. La microvasculatura cerebral podría ser el locus de este proceso de inmunización, ya que se sabe que los parásitos y pigmentos están secuestrados allí debido a la citoaderencia; este es el caso incluso después del aclaramiento de *P. falciparum* e incluso en la malaria no neurológica. El hecho de que la citoaderencia sea menos significativa, o al menos menos frecuente, en la infección por *P. vivax* podría explicar por qué la mayoría de los casos de PMNS siguen a las infecciones por *P. falciparum*. [15]

Se proponen diferentes mecanismos primarios para explicar cómo un agente infeccioso puede inducir autoinmunidad. La más antigua es la mímica molecular, que sostiene que habría una reacción cruzada de anticuerpos contra el patógeno a los autoantígenos del SNC. Así, la persistencia del antígeno específico HRP2 de *Plasmodium falciparum*, normalmente más de 28 días después de la erradicación, podría llevar a la respuesta inmune que conduce a la patología. Finalmente, la última explicación podría ser que la exposición a antígenos neuronales previamente producidos durante la infección podrían generar un desarrollo secundario de autoinmunidad sináptica. [16]

Otros mecanismos propuestos son la coinfección con un virus, como el virus B japonés, el virus del herpes simple y el virus del dengue, que son capaces de causar encefalitis; anomalías metabólicas como la hipoglucemia; y efectos secundarios de las drogas antipalúdicas como la cloroquina, la mefloquina, el artemeter y el artesunato. En la encefalitis autoinmune, la disfunción neuronal es causada por una interacción directa entre el anticuerpo y el autoantígeno y es potencialmente reversible. Son clásicamente opuestos a encefalitis autoinmune con anticuerpos contra proteínas intracelulares en las que las células T citotóxicas parece ser predominante, llevando a una disfunción neuronal a menudo irreversible, con una falta de eficacia del tratamiento inmunomodulador. Recientemente se han reportado dos casos de PMNS asociados a anticuerpos de neurexina-3-alfa, otro tipo de anticuerpos sinápticos asociados con la encefalitis autoinmune. Se sospecha que uno de ellos es confirmado tras el paludismo sin criterios de gravedad según la OMS, pero con una alta parasitemia (*P. falciparum* 8%), tratada con una dosis alta de metilprednisolona por vía intravenosa. [17]

Por lo tanto, los pacientes que se presenten con encefalitis después de un ataque severo y curado por *P. falciparum* debe ser primero probado para anti VGKC, anti LGI1 (glioma rico en leucina inactivado 1), anti CASPR2 (proteína similar a la contactina 2) y anti NMDAR que son los más frecuentes. Deben ser probados tanto en suero como en LCR que proporcionan una fuente limpia de anticuerpos relevantes para la enfermedad. En caso negativo, debe demostrarse la presencia de otros antígenos celulares en la superficie sináptica (anti neurexina-3-alfa, anti GABA_AR, anti GABA_BR, anti DPPX, anti AMPAR). [18]

En algunos casos de síndrome cerebeloso post-malaria retrasado, que disminuyó tras la terapia con esteroides, se ha descrito un incremento de las concentraciones séricas y de LCR de citoquinas inflamatorias como TNF-alfa, IL 2 e IL 6. También hay algunas pruebas de posibles mimetismos moleculares, mediante los cuales los anticuerpos contra los antígenos expresados por ciertas cepas de *P. falciparum* reaccionan cruzadamente con antígenos en el SNC. [19]

Las investigaciones sugieren que puede ser causado por un trastorno inmunológico en el que participan las citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 2 e interleukina 6) producidas durante el episodio de malaria, pero que permanecen aún después del tratamiento efectivo. Estas citocinas elevadas pueden persistir incluso después de la erradicación de los parásitos, pero, más interesante, que se pueden encontrar en concentraciones más altas en las muestras de suero de pacientes con PMNS en comparación con las concentraciones medidas durante el período de recuperación. Las citoquinas y otras sustancias no identificadas pueden inducir la señalización mediada por el receptor a través de la barrera hematoencefálica y causar una liberación de óxido nítrico a partir de células del parénquima. [20]

En la gran mayoría de los casos, el SNPM se manifestó en la primera semana después de la erradicación de la parasitemia (promedio de cuatro días), presentándose por delirio o psicosis, alucinaciones visuales, cambios en tono muscular, temblores y convulsiones. Según algunos autores, los síntomas y signos del SNPM aparecen en la siguiente frecuencia: Disminución del nivel de conciencia (77 %), confusión (66 %), fiebre (50 %), convulsiones generalizadas (33 %), afasias (28 %), temblor (23 %), psicosis (17 %), mioclonos (11 %), cefalea y ataxia (8 % cada una) y debilidad, catatonía y acalculia (6 % cada una). [21]

El dolor de cabeza es uno de los síntomas del síndrome neurológico postmalaria que se puede ver en alrededor del 10 % de todos los casos. Las características del dolor de cabeza de este síndrome incluyen dolor de cabeza severo asociado con náuseas y posible profunda confusión y deterioro de la memoria. La latencia de la infección a la disfunción neurológica es descrita y se menciona una completa resolución espontánea. [22]

Ya se ha mencionado que el SNPM comparte muchas características con enfermedades post-infecciosas del SNC como ADEM y encefalitis autoinmune. ADEM es un síndrome raro, agudo, post-infeccioso (bacteriano o viral) o post-vacunal. Es una enfermedad monofásica caracterizada por múltiples lesiones inflamatorias desmielinizantes. Sus signos aparecen clásicamente de 2 a 30 días después del desencadenante infeccioso. El cuadro clínico puede incluir fiebre, dolores de cabeza, encefalopatía, convulsiones,

déficits focales sensorimotores, ataxia cerebelosa aguda, parálisis de nervios craneales, mielitis y neuritis óptica. [23]

La encefalitis viral podría tener una presentación similar a la descrita para PMNS, pero tendría un enfoque de tratamiento y pronóstico completamente diferente. Como no hay marcadores confiables de PMNS, la sospecha clínica sigue siendo el factor más importante para identificar este trastorno. La similitud de la presentación con otros trastornos potencialmente devastadores podría dar lugar a dificultades en el establecimiento de un tratamiento adecuado. [24]

A diferencia de ADEM y los síndromes cerebrosos retrasados, los síntomas psiquiátricos se han notificado con mucha más frecuencia con PMNS, para incluir la gama más amplia de síntomas históricamente asociados con las infecciones por paludismo, incluyendo ansiedad, desorientación, dificultades con la búsqueda de palabras, confusión aguda, cambios de humor, psicosis con alucinaciones, delirios persecutorios, y manía, y alteraciones en el comportamiento. [25]

De hecho, se ha demostrado que la infección por *Plasmodium falciparum* induce la activación policlonal de las células B y la subsiguiente producción de diferentes anticuerpos, lo que provoca pruebas serológicas falsamente positivas. Nguyen et al. implicaron a la mefloquina como posible causa del SNPM ya que 17 de 22 pacientes (77%) fueron tratados con mefloquina. De hecho, se recomienda el uso de los derivados de la artemisinina (artesanato o arteméter) y los alcaloides de la quina (quinina y quinidina) para el tratamiento del paludismo grave. [26] La mefloquina puede causar síntomas neuropsiquiátricos y parece ser un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome neurológico postmalaria. Los síntomas neuropsiquiátricos (alucinaciones, confusión, psicosis aguda, depresión, ansiedad, etc.) se producen en el 1% de los casos y pueden aparecer más tarde (después de 2 a 3 semanas) debido a la prolongada vida media de este fármaco. [26]

En relación a los síntomas neuropsiquiátricos con los que se puede manifestar el SNPM, llama la atención el caso clínico publicado en mayo del 2020 por Kumar Panda P et al, en el que describen como una paciente de 12 años de edad con dicho cuadro que se manifestó después de una infección resuelta por *Plasmodium falciparum* y al contar con imagenología y estudios de líquido cefalorraquídeo normales muestra adecuada respuesta clínica a la administración de metilprednisolona. . [27]

Yanis Tamzali, et al publicaron en octubre de 2018 una revisión de 4 casos clínicos de pacientes que habían desarrollado Síndrome neurológico postmalaria (SNPM) a partir de paludismo importado, dicha información se obtuvieron de una base de datos Franceses de enfermedades infecciosas en los hospitales docentes para casos que ocurrieron entre 1999 y 2016 [28]

En relación a pacientes de edad pediátrica Jean-Ives Siriez, et al, describieron un caso de PMNS pediátrico después de una infección grave adquirida en África y la cuarta descripción de PMNS pediátrica general, en la que una adolescente de 14 años de edad de ascendencia maliense después de una estancia de 2 meses en Malí, que nació y vive en París, presentó a su regreso a Francia con fiebre, dolor de cabeza, vómitos y diarrea. Un frotis de sangre periférica reveló la infección por *P. falciparum* con una parasitemia del 1,1% y fue tratado con atovaquona-proguanil oral. Al día siguiente, presentó confusión repentina asociada con una parasitemia del 9,0%, anemia hemolítica (hemoglobina, 7,6 g/dL) y trombocitopenia (plaquetas, $0,42 \times 10^6/l$). Le administraron quinina intravenosa durante 48 horas seguida de halofantrina oral. Después de 6 días, un frotis de sangre de control fue negativo y fue dado de alta del hospital. [29]

En relación a los exámenes, en la investigación de un caso de SNPM en el análisis de líquido cefalorraquídeo solo muestra pleocitosis linfocítica y alto contenido de proteínas. Las tomografías computarizadas son patológicas en hasta el 30% de los casos. La RMN muestra signos difusos y asimétricos de desmielinización de la materia blanca y más raramente la afectación de la materia gris en la corteza, el tálamo, los ganglios basales y la médula espinal. [30]

La RMN cerebral puede ser poco notable o revelar algunos cambios de señal en varias partes del cerebro, 10 de cada 23 casos tenían una resonancia magnética anormal del cerebro. Las anomalías consistieron en hallazgos inespecíficos con una mayor absorción de la señal en varias regiones del cerebro, incluyendo las áreas periventriculares, el tallo cerebral, el tálamo, la corona radiada, la cápsula interna y el cerebelo. En un caso, hubo inflamación de la médula espinal junto con el tronco cerebral y pedúnculos cerebelosos, mientras que otro paciente tenía evidencia de neuritis óptica con edema cerebral. Las tomografías computarizadas fueron normales en todos los casos en los que la RMN fue anormal. [31]

Por lo general, el PMNS no requiere tratamiento específico. Sin embargo, en casos graves los esteroides pueden ayudar a acelerar la recuperación. Schnorf et al. observaron dos pacientes que continuaron teniendo empeoramiento de los síntomas neurológicos hasta que se iniciaron los esteroides, con una rápida recuperación. Del mismo modo, Hsieh y otros describieron la inestabilidad persistente en su paciente con PMNS durante 2 semanas hasta el uso de corticoesteroides, lo que resultó en una recuperación dramática. En general en nuestra revisión de la literatura, 12 de 48 fueron tratados con esteroides y todos tuvieron una rápida recuperación dentro de unos pocos días de iniciar la terapia excepto dos pacientes en los que la recuperación fue gradual. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron prednisona oral iniciada a 1 mg/kg/día durante 7-10 días, mientras que la mayoría de los pacientes restantes recibieron metilprednisolona IV durante 3-5 días. [32]

El uso de esteroides en PMNS es otro tema que vale la pena discutir. Según los datos de seguimiento disponibles, todos los pacientes totalmente recuperados en un retraso medio de 17,2 días (2-45 días; retraso a la recuperación no se pudo determinar para pacientes post-*P. vivax*) y la mayoría sin tratamiento con esteroides. Sin embargo, se administraron esteroides a los 14 casos más graves (incluyendo 11 con anomalías por RMN). Esta observación proyecta una sombra en el "curso autolimitante" de PMNS, remitido por la mayoría de los informes en la literatura, y plantea preguntas sobre si los esteroides contribuyen o no a la cura de casos graves, reducir *las secuelas* o acortar el tiempo de recuperación. [33]

El pronóstico del PMNS parece ser bueno y el tratamiento con corticoesteroides debe ser discutido para los casos más graves. Si los corticoesteroides no son eficaces, primero se debe reconsiderar el diagnóstico de PMNS y, a continuación, se debe discutir el intercambio intravenoso de inmunoglobulina o plasma. [34]

En cuanto al clínico, su principal desafío es estar absolutamente seguro de que se han excluido todas las causas infecciosas antes de dar esa terapia. La recuperación puede comenzar en pocos días, con una resolución completa ocasionalmente se observan en unos pocos días, pero más a menudo en exceso el curso de semanas o meses. Advertir al médico y más particularmente a los neurólogos y especialistas en enfermedades infecciosas parece ser relevante, de hecho, la oportunidad de ser confrontado a esta entidad difícil de diagnosticar y seguir un caso de encefalitis después del tratamiento de la malaria no es nulo.

En conclusión, el PMNS es una complicación poco frecuente de la malaria grave que podría estar subreportada. Puede desarrollarse hasta 2 meses después de la desaparición de la parasitemia. Las características clínicas pueden ser variables. La mayoría de los casos son auto-limitados, pero los casos más graves pueden beneficiarse de la terapia con esteroides. En pacientes con antecedentes recientes de malaria que presentan síntomas neuropsiquiátricos, se debe considerar fuertemente el PMNS.

IV.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: biology and disease. *Cell*. 2016; 167 (3): 610-624.
2. Krause PJ. Malaria (Plasmodium) En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson Libro de Texto de Pediatría*. 18a ed. Filadelfia, PA: WB Saunders; 2007. pp. 1477–1485.
3. Daily JP. Malaria 2017: update on the clinical literature and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19 (8): 28
4. Caetano A, Mendoná MD, Ferreira NR, Alves L. Síndrome neurológico post-malaria o encefalitis viral? *BMJ Case Rep*. 2016 doi: 10.1136/bcr-2015-213591
5. Mohsen AH, McKendrick MW, Schmid ML, Green ST, Hadjivassiliou M, Romanowski C. Postmalaria neurological syndrome: a case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):388-9.
6. Pace AA. Edwards S. Weatherby S. Una nueva variante clínica del síndrome neurológico post-malaria. *J Neurol Sci*. 2013; 334:183–185.
7. Postmalaria neurological syndrome: a case de encefalomyelitis diseminada aguda? *J Neurol Neurosurg Psiquiatría*. 2000; 68:388–389. doi: 10.1136/jnnp.68.3.388a.
8. Gómez Viera Nelson, Olivera Leal Irma Regla, Ruiz García Dania, Santana Chill Liván, del Río Bazán Daymara, León Castellón Roberto. Síndrome neurológico posmalaria. *Rev cubana med [Internet]*. 2014 Sep [citado 2020 Ago 15]; 53(3): 354-358. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000300012&lng=es
9. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Encefalitis post-infecciosa en adultos: diagnóstico y manejo. *J Infect*. 2009;58:321–8.
10. Senanayake N, de Silva HJ. Ataxia cerebelosa retrasada que complica la malaria falciparum: un estudio clínico de 74 pacientes. *J Neurol*. 1994;241:456–9.
11. Sakaria A, Mahajan S, Desai R, Shah K. Ataxia cerebelosa retrasada: una complicación autolimitante poco frecuente de la malaria *plasmodium falciparum*. *Adv Biomed Res*. 2013; 2:27. doi: 10.4103/2277-9175.107997.
12. Matias G, Canas N, Antunes I, Vale J. Síndrome neurológico post-malaria. *Acta Médica Port*. 2008; 21:387–390

13. Kumar P. et al. Informe del caso: Un adolescente con rasgos neuropsiquiátricos aislados y síndrome neurológico post malaria aparente, *The American J.* 2020;102(5):1030-1032
14. Postmalaria neurological syndrome: two cases from the Gambia (Síndrome neurológico de Postnagan LK, Wright SG, etc.: dos casos de Gambia). *Clin Infect Dis.* 2003; 36: e29–e31. doi: 10.1086/344774.
15. Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT, et al. Un análisis cuantitativo del secuestro microvascular de parásitos de la malaria en el cerebro humano. *Am J Pathol.* 1999;155:395–410.
16. Houzé S, Boly MD, Le Bras J, Deloron P, Faucher J-F. PfHRP2 and PfLDH antigen detection for monitoring the efficacy of artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Malar J* 2009; 8:211. doi:10.1186/1475-2875-8-211.
17. Etchebehere EC, Cendes F, Lopes-Cendes I, et al. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1257–63.
18. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis. *Semin Neurol* 2014; 34:458–66. doi:10.1055/s-0034-1390394.
19. Pace AA, Edwards S, Weatherby S. Una nueva variante clínica del síndrome neurológico post-malaria. *J Neurol Sci.* 2013; 334:183–185. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.012
20. Clark IA, Alleva LM, Budd AC, Cowden WB. Understanding the role of inflammatory cytokines in malaria and related diseases. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6(1-2):67.
21. Zambito Marsala S, Ferracci F, Cecotti L, Gentile M, Conte F, Candeago RM, et al. *Neurol Sci.* 2006; 27:442–444. doi: 10.1007/s10072-006-0728-2
22. Hsieh CF, Shih PY, Lin RT. Postmalaria neurologic syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22:630-5
23. Steiner I, Kennedy PGE. Encefalomiелitis diseminada aguda: conocimiento actual y preguntas abiertas. *J Neurovirol.* 2015; 21:473–479. doi: 10.1007/s13365-015-0353-z.

24. Adler A, Kadimi S, Apaloo C et al. Encefalitis por herpes simple con dos pruebas de PCR con líquido cefalorraquídeo falso negativo y revisión de los resultados negativos de la PCR en el entorno clínico. *Case Rep Neurol* 2011; 3:172–8. 10.1159/000330298
25. Prendki V, Elzière C, Durand R, Hamdi A, Cohen Y, Onnen I, et al. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78:699–701.
26. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect* 2016; 72: 635 – 49
27. Kumar P. et al. Informe del caso: Un adolescente con rasgos neuropsiquiátricos aislados y síndrome neurológico post malaria aparente, *The American J.* 2020,102(5):1030-1032
28. Yanis Tamzali, Sophie Demeret, Elie Haddad, Héléne Guillot, Eric Caumes, Stéphane Jauréguiberry *Malar J.* 2018; 17: 387. Publicado en línea 2018 Oct 26. doi: 10.1186/s12936-018-2542-8
29. Post-Malaria Neurologic Syndrome: A Rare Pediatric Case Report., Prendki V, Dager S, etc. *Infectar a Dis J.* 2017;36(12):1217-1219. doi:10.1097/INF.0000000000001661
30. Tenenbaum SN. Encefalomiелitis diseminada aguda. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112:1253–1262. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00048-9.
31. Gogtay N J, Dalvi S, Desai S, Narayana R V, Shah P U, Kshirsagar N A. Síndrome de Cerebellar en un caso de malaria *Plasmodium falciparum* sin complicaciones. *Neurol India* [serial online] 2001 [citado 2020 Aug 20]; 49:213. Disponible en: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2001/49/2/213/1253>
32. Céspedes SD, Flanagan KL, Wright SG, Doherty TF, Godfrey-Faussett P. Síndrome neurológico postmalaria: dos casos de Gambia. *Clin Infect Dis.* 2003;36:e29–31
33. Markley JD, Edmond MB. Síndrome neurológico post-malaria: un informe de caso y revisión de la literatura. *J Travel Med.* 2009;16:424–30.
34. Fernandes Andreia, et al. Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following *Plasmodium falciparum* Infection, *Sinapse Res.* 2019; 19(1):36-40.

V. ANEXOS:

5.1. FIGURA N 01: “SINDROME NEUROLOGICO POST MALARIA: CUATRO CASOS, REVISION DE LA LITERATURA Y ACLARACION DEL MARCO NOSOLOGICO”

Table 1 Main clinical characteristics for cases of post-malaria neurological syndrome following *P. falciparum* (A), *P. vivax* (B) and mixed (C) infections

	N	Age	Gender	Cerebral malaria	Severe malaria	Treatment of malaria	Symptom-free period (days)	Fever	Confusion	Seizures	Psychosis	Cerebellar involvement	Motor deficit
A—PMNS post <i>P. falciparum</i>													
Case 1	1	33	M	No	Yes	AD/AP	10	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Case 2	1	29	M	No	No	AP/Q/AD	13	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Case 3	1	36	F	No	No	AP	15	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Case 4	1	43	F	No	Yes	Q/MF	15	No	No	No	No	Yes	No
Nguyen [4]	22	29 ^a	15 M	Yes 13 No 9	Yes 21 No 1	Q46% MF77% O18% AD59%	1–60 (median 4)	Yes 9 No 13	Yes 15 No 7	Yes 8 No 14	Yes 6 No 16	Yes 1 No 21	Yes 0 No 22
O'Brien [6]	1	42	M	Yes	Yes	Q/D	45	No	Yes	No	No	No	No
Zambito [7]	1	60	M	Yes	Yes	Q/D	11	No	Yes	No	No	Yes	Yes
Mizuno [8]	1	54	M	Yes	Yes	AD/MF	21	Yes	Yes	No	No	No	No
Nayak [9]	1	23	M	Yes	Yes	AD/O	7	No	No	No	No	No	Yes
Prendki [10]	1	19	M	Yes	Yes	Q	46	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Prendki [10]	1	19	M	Yes	Yes	Q	7	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Falchook [11]	1	50	F	No	Yes	Q/D/AP	11	No	Yes	No	Yes	Yes	No
Matias [12]	1	61	M	No	Yes	Q/D	2	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Markley [13]	1	42	M	Yes	Yes	MF/Q/D/AP	19	No	Yes	No	No	Yes	No
Forestier [14]	1	50	M	No	No	AP	21	No	Yes	No	No	No	No
Rakoto [15]	1	16	M	Yes	No	Q/AD/O	13	No	Yes	Yes	No	Yes	No
Pace [16]	1	48	F	No	No	AD/O	2	No	No	No	No	No	Yes
Caetano [17]	1	60	M	No	No	NA	NA	No	Yes	Yes	NA	Yes	No
Mohsen [18]	1	30	F	No	Yes	Q/D	35	No	Yes	Yes	No	No	No
Schnorf [19]	1	34	F	Yes	Yes	Q/O	17	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Schnorf [19]	1	61	M	Yes	Yes	Q/MF	10	Yes	No	No	No	Yes	No
Agrawal [20]	1	12	F	Yes	Yes	Q/D	16	No	Yes	Yes	No	No	No
Rachita [21]	1	4	F	No	No	Q	7	Yes	No	No	No	No	Yes
Lawn [22]	1	44	M	No	Yes	Q/AF	7	Yes	Yes	No	No	No	No
Lawn [22]	1	22	F	No	Yes	Q/AF	3	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Total	46		30 M	24	38	Q28, MF21, AD19, AF14, D7, O2		21	33	16	12	13	6
% [95% CI]				65.2 [50.7–77.3]	52.2 [38.1–65.9]	82.6 [69.3–90.9]	Q 60, MF 46, AD 41, AF 30, D 18, O 8	45.6 [32.1–59.8]	71.7 [57.4–82.7]	34.8 [22.7–49.2]	26.1 [15.6–40.3]	28.3 [17.3–42.6]	13.0 [6.1–25.7]
Mean (SD)		33.3 (12.7)					15.4 ^b (12.0)						
Median (min–max)		29 (4–61)					13 ^b (2–46)						
B—PMNS post <i>P. vivax</i>													
Goyal [23]	1	1.5	F	Yes	Yes	AD/Q	7	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Sidhu [24]	1	8	F	Yes	Yes	AD	7	No	No	No	No	No	No
Kochar [25]	1	55	M	No	No	CQ	14	No	No	No	No	No	Yes
Kasundra [26]	1	14	F	No	NA	NA	14	No	No	No	No	Yes	Yes
C—PMNS post mixed infections (<i>P. falciparum</i> / <i>P. vivax</i>)													
Koibichi [27]	1	24	M	No	Yes	Q	26	Yes	Yes	No	No	No	No
Mani [28]	1	Adult	F	NA	NA	D/AD	NA	No	No	No	No	No	Yes

M male, F female, D days, NA not available, Q quinin, AD artemisinin derivatives, MF mefloquine, AF anti-folic, O other, SD standard deviation, [95% CI] 95% confidence interval

^a Mean on 22 patients

^b Calculated on 23 available figured data

Figure 1.

En la presente tabla se da a conocer las características clínicas de los casos de síndrome neurológico postmalaria posterior a malaria por *Plasmodium falciparum*, vivax o mixtas descritos por Yanis Tamsali et al. [28] en su revisión de la literatura a partir de una base de datos francesa de enfermedades infecciosas de los hospitales docentes para casos sucedidos entre 1999 y 2016, en la que de los 52 pacientes había un predominio del sexo masculino, en relación a la edad se considera una media de 33 años. El cuadro clínico de presentación fue en primer lugar la confusión, fiebre, convulsiones, deterioro cerebeloso, psicosis y en menos frecuencia trastornos motores. El periodo de tiempo medio sin síntomas fue de 15 días, y de los 18 pacientes con datos de seguimiento, 14 habían sido tratados con esteroides, es importante mencionar entonces que si bien es un cuadro autolimitado como menciona la bibliografía se ha demostrado una adecuada respuesta clínica a los esteroides con un tiempo de recuperación variable que en este estudio fue de aproximadamente de 17 días.

5.2. FIGURA N 02:

“SÍNDROME NEUROLÓGICO POST MALARIA: UNA RARA COMPLICACIÓN POSTERIOR A LA INFECCIÓN POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*”

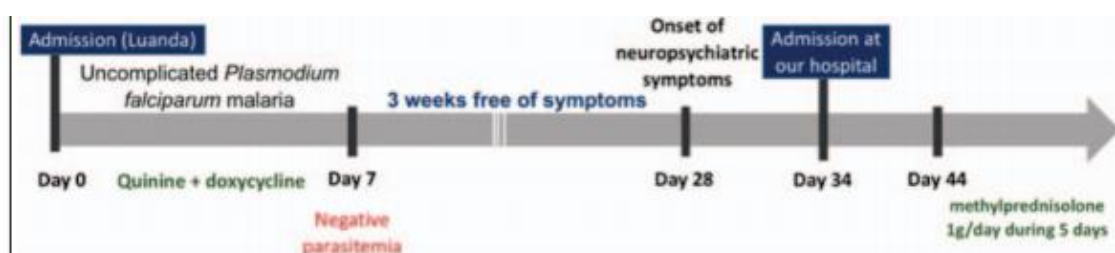


Figure 1. Clinical case timeline.

Figure 2.

En esta figura se describe una línea de tiempo del caso clínico que da a conocer Fernandes Andreia et al. [34] de un paciente varón caucásico de 59 años de edad quien se encontraba en Angola en donde presenta un cuadro de dolores de cabeza seguido de cambio en el estado mental con confusión y comportamiento alterado tres semanas después de la recuperación completa de una infección por *Plasmodium falciparum* que fue tratada con quinina y doxiciclina, es importante mencionar que en el día 7 el frotis de sangre periférica y el examen de gota gruesa fueron negativos. Ya en el día 34 es admitido en un centro hospitalario donde se realizan una serie de exámenes que asociado a su cuadro clínico y el antecedente de malaria concluyen en un síndrome neurológico post malaria, por el cual fue tratado con metilprednisolona 1 g/día durante 5 días, con una recuperación total en 5 días, demostrando lo reportado en la literatura en relación a la efectividad de los corticoides sin requerir instaurar otro tratamiento.