

Malaria y embarazo

Juan Gabriel Piñeros MD*
Silvia Blair T. MD.*

Resumen

El binomio malaria y embarazo ha sido reconocido como uno de los aspectos más importantes en la problemática generada por el paludismo. El estado de embarazo con su inmunosupresión secundaria y la presencia exclusiva en la placenta de receptores como el condroitinsulfato A (CSA) para ligandos de adhesión del parásito, hacen a la gestante más susceptible de presentar enfermedad. La endemicidad y estabilidad de la transmisión de la malaria en la zona donde reside la gestante, así como la paridad, influyen tanto en la incidencia de malaria como en el espectro clínico de complicaciones que ella produce durante la gravidez. La malaria gestacional se asocia a elevada morbilidad materna

manifestada por anemia severa, hipoglicemia y malaria grave, así mismo con aumento en la morbimortalidad del producto de la gestación dada por abortos, mortinatos, bajo peso al nacer y malaria congénita. Este artículo tiene como fin exponer la complejidad de la infección malárica durante el embarazo, así como las particularidades del tratamiento y el diagnóstico, con el fin de dar herramientas al lector para entender su importancia y permitir su abordaje de una manera más racional y completa. **Palabras clave:** malaria, embarazo, malaria gestacional, *P. falciparum*, paridad, endemicidad, placenta. b
Infectio 2002; 6(3): 168-176

Introducción

La malaria constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no pueden ser más desalentadoras, 40% de la población mundial vive en zona de riesgo de contraer la enfermedad, se registran 300 millones de nuevos casos anuales y un millón mueren como consecuencia de la enfermedad (1).

El binomio embarazo y malaria es reconocido como un tema de suma importancia en la problemática generada por esta enfermedad. La inmunosupresión secundaria al embarazo (2), hace a la gestante más susceptible de presentar la enfermedad con consecuencias tanto para ella como para el producto de la gestación. En 1934, Wickramasuriya observó la evolución de la malaria gestacional en Sri-Lanka, describió una alta tasa de mortalidad materna y una alta tasa de abortos (3) y desde entonces diferentes reportes confirman la prioridad de dicho tópico en el estudio de la malaria. En África al menos 24 millones de embarazadas reciben anualmente tratamiento contra la malaria (1)

y ésta ha sido responsabilizada del 15% de la anemia en maternas y del 35% de los casos de bajo peso al nacer (1), incrementando de esta manera la mortalidad de las madres y la morbimortalidad de los recién nacidos.

Definición

La malaria gestacional ha sido definida como la presencia de *Plasmodium* en sangre periférica materna y/o el hallazgo del parásito en la placenta (4). Sin embargo, varios autores muestran resultados discordantes. Matteelli en 1994, encontró en 357 pacientes en el momento del parto que 93 tenían malaria placentaria sin parasitemia, mientras 30 presentaban parasitemia sin infección en la placenta (5). Esto hace necesario el análisis de sangre periférica y placenta para configurar un caso de malaria gestacional (6).

Agente causal

En zonas de alta endemicidad de malaria el *P. falciparum* está implicado hasta en el 80% de los

* Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Correspondencia: Silvia Blair T., Grupo de Investigación Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. AA 1226. Correo electrónico: malaria@quimbaya.udea.edu.co

casos de malaria gestacional (3,7,8), en zonas donde el *P. vivax* es prevalente, hasta el 40% de los casos de malaria en embarazadas son producidas por *P. falciparum* (9).

Epidemiología

Malaria y gravidez. El estado de gravidez ha sido reconocido como un factor de riesgo para malaria (4,6-8,10-15). Las gestantes presentan mayor incidencia de malaria y de sus complicaciones. McGregor en Gambia entre 1961 y 1975 encontró una prevalencia de malaria de 31.8% en gestantes y 25.9% en las no embarazadas (10). Diagne en Senegal, encontró una prevalencia de malaria de 57.8% en mujeres embarazadas y de 43.5% en no gestantes (8). Esta susceptibilidad parece mantenerse hasta 60 días después del parto, tiempo requerido para que la inmunosupresión producida por el embarazo se revierta (16).

Malaria y endemidad de la zona. El medio ambiente influye en la prevalencia de la malaria y en el espectro de complicaciones (6,10,13). McGregor concluye que el riesgo de contraer malaria durante el embarazo es menor en zonas de alta endemidad con transmisión estable que en zonas con transmisión inestable o endemidad baja (10). Las gestantes que viven en zonas hipo-endémicas con transmisión inestable presentan en mayor número malaria sintomática, anemia, malaria grave, hipoglicemia y muerte (4,13-15). En zonas con transmisión estable es más frecuente la infección placentaria con o sin manifestaciones clínicas (5,9,12,14). Sobre el producto de la gestación se observa mayor número de abortos, bajo peso al nacer (BPN) y pérdidas fetales en mujeres residentes en zonas de endemidad baja (4,15) En zonas de endemidad alta se observan mayores tasas de BPN (8,10) (Tabla 1).

Malaria y Paridad. Distintos estudios muestran una mayor incidencia de malaria gestacional durante el primer embarazo (4,6-8,10-15). McGregor observó en Gambia, una prevalencia del 55.6% en primigestantes, 33.3% durante la segunda gestación y un 25.4% en mujeres que tenían un tercer y más embarazos (10). Este hallazgo es independiente de la endemidad de la zona (8,15). Se han planteado diversas hipótesis sobre este fenómeno: 1) la placenta de las primigestantes está inmunológicamente virgen al parásito y para el desarrollo de una respuesta inmune requiere una exposición antigénica repetida,

2) las primigrávidas tienen niveles séricos de cortisol más elevados, presentando mayor inmunosupresión, y 3) los estrógenos disminuyen la respuesta inmune celular en la placenta y las primigrávidas producen más estrógenos placentarios que las multigestantes (10). La paridad se relaciona también con las complicaciones maláricas, la incidencia de infección placentaria y las complicaciones del producto (4,8,10,13,15). La mayor parasitemia durante el segundo trimestre de gestación se correlaciona con mayor presencia de síntomas clínicos (14). Mientras que algunos autores informan el pico de parasitemia entre las semanas 13 a 16 (4), otros lo reportan entre las semanas 24 a 25 (14). Según Rohting, este pico podría deberse a la mayor producción de gonadotropina coriónica humana durante estas semanas; y en 1999 demostró aumento de la replicación *in vitro* del parásito al estimularse con esta hormona (17).

Fisiopatología

La fisiopatología de la malaria gestacional refleja la inmunosupresión celular en la embarazada (2) y los fenómenos de citoadherencia del parásito a la placenta (18).

Respuesta inmune de la gestante a la malaria:

Estado inmune de la materna

Durante el embarazo aumenta la susceptibilidad a infecciones debido a los mecanismos de adaptación inmunológica (18,19), al parecer influenciados por diferentes hormonas sexuales. Los estrógenos y progestágenos van incrementándose en la placenta durante la gravidez (2,20) modulando la respuesta inmune local con disminución de la respuesta celular TH1 (mediada por citoquinas como el factor de necrosis tumoral- α -FNT- α -, el interferón- γ , IL-1, IL2, IL6) y aumento de respuesta TH2 (IL4, IL5, IL10) para evitar la respuesta contra el complejo mayor de histocompatibilidad paterno expresado en este tejido (19,20). La disminución de respuesta TH1 provoca una menor activación del macrófago placentario (21) y aumenta la susceptibilidad de la embarazada a las infecciones por *Plasmodium* (20). Además hay un aumento en los niveles séricos de cortisol responsable de la inmunosupresión celular y del mayor desarrollo de infecciones (2,10,11,12,22).

Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria materna a *Plasmodium*

TABLA 1

Complicaciones de la malaria gestacional de acuerdo con la endemicidad de la zona de residencia materna

Consecuencias maternas	Endemicidad baja	Endemicidad alta
Enfermedad materna aguda	Prominente*	No prominente†
Muerte Materna	Frecuente*	Infrecuente
Abortos	Frecuente	? infrecuente
Pérdidas neonatales	Frecuente	? infrecuente
Bajo peso al nacer	Frecuente*	Frecuente†
Infecciones congénitas	Frecuente	Infrecuente

* Todas las pacientes

† Principalmente primigrávida

‡ Adaptado, Mcgregor IA, Epidemiology, Malaria and Pregnancy, American journal of tropical medicine and hygiene, 1984; 33(4): 517 - 525

es mediada por el macrófago, encargado de producir mediadores antiparasitarios, principalmente FNT (18). La acción autocrina del FNT- α sobre el macrófago aumentan su capacidad fagocítica, estimula la producción de radicales libres del oxígeno e incrementa la expresión de sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) con aumento de la producción de óxido nítrico (ON); y amplificación de la respuesta celular promoviendo la diferenciación del LTH0 en LTH1 al inducir la secreción de IL-12 (18,23). Esta respuesta, normalmente inhibida a nivel placentario, es activada en la malaria, observándose un aumento en la producción de citoquinas TH1 y una disminución en la citoquinas TH2 (21,24-26) ocasionando las diferentes complicaciones en la gestante y en el producto de la gestación (24,26).

Citoadherencia y Placenta: El fenómeno de citoadherencia en la placenta se produce en el espacio del sincitiotrofoblasto, mediado por los glicosaminoglicanos (GAG) (27) como el condroitin sulfato A (CSA) (28), un proteoglicano abundante en cartílago, piel, arterias y placenta (27,29). Se ha demostrado *in vitro* la unión de glóbulos rojos infectados (GRI) obtenidos de placentas de pacientes con malaria al CSA (28,30-32) y la adhesión es inhibida por la presencia de condritinasa A (5,29). Aunque el CSA es un componente común de la matriz extracelular, la placenta es el único sitio donde se ha reconocido esta interacción (27-29) y se postula la presencia de subpoblaciones de *P. falciparum* con

fenotipo de unión específico para CSA y la incapacidad de unirse a otras moléculas de adhesión del endotelio implicadas en la fisiopatología de la malaria complicada (29,30). Beeson reporta que el ácido hialurónico se asocia al fenómeno de citoadherencia placentario ya que ha observado que se liberan parásitos de placentas infectadas cuando se tratan con este GAG (27). Estudios histopatológicos revelan alteraciones morfológicas placentarias asociadas a la citoadherencia (33-35) como: 1) GRI secuestrados en el espacio del sincitiotrofoblasto y presencia de pigmento malárico en dicho espacio, el trofoblasto y el estroma placentario; 2) concentraciones de macrófagos en los espacios intervellosos; 3) depósito fibrinoide intervelloso 4) cambios isquémicos en el sincitiotrofoblasto; y 5) engrosamiento de la lamina basal del trofoblasto. Alteraciones que podrían afectar el transporte de oxígeno y nutrientes, y explicar las complicaciones sobre el feto (5,36).

Complicaciones de la malaria en el embarazo

La malaria se manifiesta en la gestante en una forma más grave a lo que normalmente lo haría si se presentase en una mujer no embarazada (37) y se ha visto que la gestante ofrece tres veces más riesgo de presentar malaria severa (12). Las consecuencias de la malaria sobre la madre varían dependiendo de la inmunidad adquirida y el estado de gravidez (4,8,10,13,15). El proyecto Mangochi realizado en Malawi describió el perfil de riesgo para desarrollar complicaciones por malaria gestacional: mujeres con baja paridad, etnia negra, VIH positivas, jóvenes, cuyo embarazo se produce durante época de alta transmisión y el uso de drogas de poca eficacia antimalárica (38,39,40).

Anemia. En las gestantes es la complicación responsable de la mayor mortalidad materna en países subdesarrollados (41,42) y su asociación con la malaria se apoya en la disminución de la anemia al realizarse profilaxis con antimaláricos (43). La relación entre anemia y malaria es influenciada por la zona de residencia y la paridad, observándose más en lugares con endemicidad baja con transmisión inestable y en primigrávidas (10,12,13,41). Se han reportado tasas de anemia asociadas a malaria gestacional tan altas como las observadas por Mateelli en Tanzania del 85% (44). La anemia severa (hemoglobina -Hb- <7g/dl) se ha identificado como la mayor causa de muerte en la embarazada, al

relacionarse con alto riesgo de producir falla cardíaca y choque. La anemia moderada (Hb 7-10g/dl) se ha asociado a deficiente capacidad de tolerar las pérdidas sanguíneas producidas durante el parto (37,41). La anemia asociada a malaria se relaciona con aumento de la morbi-mortalidad del neonato, ya que se considera causa de bajo peso al nacer (BPN) en productos de gestantes maláricas (13).

La anemia intenta explicarse por varios mecanismos: 1) hemólisis secundaria a liberación de merozoítos, 2) cambios oxidativos en los ácidos grasos insaturados de la membrana eritrocitaria que producen aumento de la rigidez del GRI y disminución en la deformabilidad provocando hemólisis, 3) dis-eritropoyesis en la médula ósea secundaria a la infección, 4) disminución en la respuesta Th2 que provoca bajos niveles de IL10, con menor activación de precursores eritroides a nivel medular, y 5) disminución en la respuesta medular a la estimulación de la eritropoyetina (44-46). Se suma la disminución en las reservas de folatos, ya disminuidos por el desarrollo de los tejidos fetales, debido al uso de estas sustancias en la formación de masa eritrocitaria para contrarrestar la hemólisis (46).

Hipoglicemia. Esta complicación, siete veces más frecuente en la gestante malárica que en la paciente no embarazada (6,12,47,48), tiene sintomatología inespecífica que incluye sensación de vértigo, visión borrosa, frialdad en extremidades e hipotensión; en casos severos se pueden presentar convulsiones, por lo que es necesario descartar otras etiologías como malaria cerebral o eclampsia (12,13,47,48). La hipoglicemia ha sido propuesta como causa de BPN (13). La mujer embarazada está propensa a presentar hipoglicemia por aumento en la función de la célula β -pancreática que aumenta la secreción de insulina (2) y durante la infección por *Plasmodium* la producción de FNT disminuye la gluconeogénesis hepática (49,50), aumenta la expresión de transportadores trans-membranales de glucosa acrecentando su uso (51) y disminuye la concentración de lipoproteína lipasa (52,53), lo cual aumenta la secreción de insulina por algún mecanismo que se desconoce (54). La infección malárica al parecer estimula la liberación de insulina del islote pancreático para llenar los requerimientos de glucosa del parásito mediante factores no reconocidos aún (13).

Malaria grave. La malaria gestacional producida por *P. falciparum*, se ha asociado con manifestaciones clínicas y complicaciones que aumentan el riesgo de

muerte en la embarazada (47,48). La presencia de una o más de estas alteraciones define la malaria grave: Hiperparasitemia ($>50,000$ parásitos/ mm^3 de sangre), malaria cerebral, anemia severa, ictericia, acidosis láctica, falla renal, hipertermia (Temperatura $>40,5^\circ\text{C}$), colapso circulatorio, alteraciones de la coagulación, hiperemesis, edema pulmonar, hipoglicemia y hemoglobinuria (55). En la malaria grave están implicados múltiples mecanismos que convergen en la respuesta inflamatoria sistémica por el hospedero y en una consecuente falla multisistémica (56). Los GRIs secuestrados en la microcirculación evaden la circulación esplénica y prolongan la permanencia del parásito en el hospedero (18), este fenómeno involucra la interacción de moléculas de adhesión expresadas por el parásito en la membrana del GRI (PfEMP1 y secuestrina) con ligandos endoteliales (Trombospondina y CD36), lo cual, acompañado de cambios en la deformabilidad del eritrocito (47,57), ocasiona disminución del flujo sanguíneo e hipoxia tisular. La respuesta inflamatoria induce la secreción de FNT- α por el macrófago (18,56,58). Esta molécula ocasiona; 1) daño endotelial difuso con pérdida de la permeabilidad vascular y compromiso de la integridad del endotelio, 2) cambio del fenotipo anticoagulante de la membrana endotelial a un fenotipo procoagulante potenciando la expresión del factor tisular, 3) activación del sistema de coagulación con desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) y disminución del flujo por los vasos de pequeño calibre, perpetuando los procesos isquémicos, 4) expresión de moléculas de adhesión del endotelio como el ICAM-1 aumentando los ligandos endoteliales que ocasionan secuestro de GRIs y 5) aumento en la producción de ON por mayor expresión iNOS, este ON está implicado en la inhibición de la neurotransmisión y la patogénesis de malaria cerebral (23,47,56,58). La producción de radicales libres debido a la reperfusión y la secreción de FNT por el macrófago aumenta el daño tisular y endotelial por peroxidación de lípidos en las membranas celulares, ocasionando irreversibilidad del proceso isquémico y la muerte celular (59,60).

Complicaciones sobre el producto de la gestación

El compromiso sistémico de la gestante y el compromiso placentario, causan diferentes alteraciones sobre el neonato.

Bajo peso al nacer. Es la complicación más frecuente. McGregor, reportó una disminución media

de 170 gramos del peso neonatal en hijos de madres con malaria y encontró que este efecto disminuye a medida que la paridad aumenta (10). McGregor y Avery establecieron relación de causalidad entre la malaria materna y BPN al observar disminución en su incidencia en hijos de madres que recibieron antimaláricos (61). Varios factores han sido responsabilizados en la disminución del peso fetal:

1. El secuestro placentario de GRIs produce a) reducción del transporte de oxígeno y nutrientes al ocasionar engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto, b) uso de nutrientes por el parásito para su desarrollo y replicación, c) alta producción FNT relacionada con disminución en la captación de nutrientes por el feto y d) disminución del riego sanguíneo placentario secundario a microinfartos (5,36,62).
2. La anemia explica el BPN en zonas donde la prevalencia de esta complicación es alta y el compromiso placentario es bajo, lo que se evidencia por: a) alta incidencia de bajo peso fetal en zonas con baja prevalencia de infección placentaria, b) escaso desarrollo ponderal en infecciones por *P. vivax* en las cuales no existe compromiso placentario pero si alta prevalencia de anemia y c) disminución de la anemia y el bajo peso fetal con el uso de quimioprofilaxis con antimaláricos (41,43,63).
3. Parto prematuro. La infección placentaria por malaria produce aumento de citoquinas como el FNT, IL1 y la IL6 que ocasiona producción de prostaglandinas que tienen acción excitatoria sobre el músculo uterino (4,36).

Malaria congénita. Esta forma de transmisión aún no ha sido explicada, la hipótesis más aceptada es el paso del parásito a través de las vellosidades coriónicas durante el embarazo o el trabajo de parto (13,64). Se presenta entre 0.3 a 3.6% en hijos de mujeres con malaria gestacional residentes en zonas de alta endemicidad y en un 10% en zonas de baja endemicidad (64). La presentación clínica varía desde casos asintomáticos en zonas de alta endemicidad hasta casos que simulan los cuadro sépticos observados en el TORCH, con irritabilidad, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia que se presentan en hijos de pacientes que viven en zonas baja endemicidad o cuyo estado inmune se encuentra

comprometido (64). Puesto que la malaria placentaria se produce principalmente en zonas de alta endemicidad, donde la malaria congénita es menor, se han planteado varias hipótesis: 1) una efectiva actividad fagocítica en la placenta infectada puede limitar la infección al lado materno exclusivamente, 2) La inmunidad adquirida en forma pasiva por el feto puede ayudar a controlar la infección parasitaria y 3) la activación del sistema inmune fetal por el paso de GRI desde la circulación materna (13).

Abortos y Mortinatos. McGregor y Brabin muestran una alta incidencia de abortos y mortinatos en embarazadas con inmunidad baja, en zonas de baja endemicidad o con transmisión inestable, y las primigrávidas poseen mayor riesgo de complicaciones (3,4). Menon, citado por Mcgregor (10), considera que la hiperpirexia es causa de aborto en la malaria gestacional, cuando ésta se presenta en etapas tempranas del embarazo. Warell citado por Jellife (48) atribuyó el aborto a la mayor producción de prostaglandinas en la malaria, al ejercer acción excitatoria sobre el músculo uterino. Estas hipótesis convergen en la producción de actividad uterina en las primeras semanas del embarazo que desencadenaría los abortos tempranos. En pacientes con anemia severa, donde también se observa alta incidencia de abortos, se produce una disminución en el aporte de oxígeno a través de la placenta (13).

Quimioterapia

Es necesario conocer aquellos medicamentos de menor efecto para la madre y el feto, la fármaco resistencia, su uso en el tratamiento y su papel en la quimioprofilaxis (65-70) (Tabla 2).

Cloroquina y Amodiaquina: 4-aminoquinolinas. Ninguna acción teratogénica o abortiva. Se han reportados algunos casos aislados de parálisis del octavo par y pigmentación de la retina en el feto (12,65,66).

Quinina y Quinidina: ampliamente usados durante el embarazo (11) en malaria grave. Debe administrarse con precaución dada la posibilidad de producir hipoglicemia y efectos cardiodepresores (47,66).

Antifolatos: su uso en la gestante es polémico a causa de su teratogenicidad en modelos animales (12), hay reportes de aumento del riesgo de malformaciones cardíacas, maxilofaciales y anomalías del tubo neural (68), por tanto se recomienda suplementación con folatos. Las sulfonas (54) aumentan el riesgo de kernicterus cuando se

TABLA 2

Esquemas de tratamiento para la malaria durante la gestación²

<i>Plasmodium falciparum</i> no complicado Parasitemia <50,000/μL	<i>Plasmodium falciparum</i> complicado o con Parasitemia >50,000/μL	<i>Plasmodium vivax</i> ‡
1. Amodiaquina* (Tab 150 mg base). Dosis Total: 25 mg/kg base 10 mg/kg dosis inicial 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas. 2. Sulfadoxina Pirimetamina (Comprimidos 500 mg Sulfadoxina y 25 mg de Pirimetamina). Dosis Total: 1500 mg de sulfadoxina y 75 mg de Pirimetamina dosis única	1. Quinina † (Ampollas por 600 mg/2ml) Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg, disuelto en 300-500 ml de Dextrosa al 5 % o 10% en proporción de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml) para pasar en 4 horas. Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg cada 8 horas; disolver para pasar en 4 horas igual que para la dosis inicial. Pasar a sulfato de quinina vía oral una vez esté consciente el paciente, hasta completar siete días de tratamiento. Sulfadoxina Pirimetamina Dosis Total: 1500 mg de sulfadoxina y 75 mg de Pirimetamina dosis única para administrar por vía oral o por sonda nasogástrica.	1. Cloroquina (Tab 150 mg base) Dosis Total: 25 mg/kg base 10 mg/kg dosis inicial 7,5 Kg/kg a las 24 y 48 horas

* En caso de no disponer Amodiaquina se puede administrar Cloroquina en las mismas dosis de la Amodiaquina

† En niveles de máxima complejidad, una alternativa útil es el Gluconato de Quinidina 15 mg por kg dosis de infusión pasado en cuatro horas y mantenimiento de 7.5 mg/kg cada ocho horas, pasar a quinina oral cuando el paciente esté consciente. Requiere monitorización continua.

‡ La primaquina cuyo uso está contraindicado durante el embarazo debe administrarse luego del parto a una dosis de 0,3 mg/kg/día (tabletas x 15 mg) por 14 días para el tratamiento de los esquizontes tisulares.

usan en las últimas fases del embarazo al desplazar la bilirrubina indirecta de la albúmina fetal (12,66).

Mefloquina: se recomienda usar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y en esquemas de quimiopprofilaxis. Han sido descritas alteraciones neurosiquiátricas, desde estados de ansiedad hasta cuadros sicóticos y convulsiones (12,65,66).

Clindamicina: es una alternativa de tratamiento en zonas de resistencia a la cloroquina, su papel es potencializar la acción de la quinina (65,68).

La Artemisina y sus derivados: potentes esquizonticidas hemáticos, disminuyen la parasitemia y los síntomas clínicos. Entre los efectos adversos están las náuseas, vómito, prurito y fiebre, raramente se observan sangrados o alteraciones en la conducción cardiaca. Se recomienda en el segundo y tercer trimestre del embarazo (12).

Primaquina: medicamento usado para el tratamiento de las fases hepáticas del *P. vivax* y el *P. ovale* y como gametocida de *P. falciparum* (67). Su uso durante el embarazo está contraindicado de manera absoluta debido a la deficiencia relativa de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa en el feto que implicaría procesos hemolíticos (69,70).

Quimiopprofilaxis

Uno de los tópicos más controvertidos del manejo de la malaria gestacional. Algunos autores no aceptan su uso por: 1) La interferencia que produce en la adquisición de inmunidad contra el parásito (71,72), 2) aumento de las resistencias a los antimaláricos que se produce con el uso de dosis pequeñas y continuas (73) y 3) reportes de mutagenicidad, teratogenicidad y toxicidad (65,67). Los que apoyan su uso se basan en la disminución de la enfermedad clínica y complicaciones como la anemia (43), el descenso en la mortalidad materna y en la infección placentaria, disminución en las complicaciones sobre el producto como BPN y prematuridad (61). Otto, en 1989, mostró disminución de los niveles de anticuerpos contra *Plasmodium* luego de suspender su uso, evidenció aumento de la respuesta celular a los antígenos del parásito (74), según este autor la quimiopprofilaxis evita la generación de altas parasitemias, no produciendo sintomatología, pero no necesariamente evita la existencia de parasitemias bajas y subclínicas, lo cual ayuda a generar una respuesta inmune protectora. Otros autores, después de dar

quimioprofilaxis a las embarazadas durante la primera gestación, no observan aumento en la presentación de la enfermedad ni de la mortalidad durante los siguientes embarazos (75,76).

Referencias

1. <http://www.who.int/rbm/>. World Health Organization. Roll Back Malaria, a global partnership. 2002.
2. **Cunningham F.G. Et al.** Williams Obstetrics, 19th Edition. Editorial Appleton and Lange. Texas, USA. 1997.
3. **McGregor IA, Wilson ME, Billiewicz WZ.** Malaria infection of the placenta in the Gambia, west Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983; 77(2): 232-244.
4. **Brabin BJ.** An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull WHO.* 1983; 61(6): 1005-1016.
5. **Matteelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G.** The placenta and malaria. *Annals of Trop Med Parasitol.* 1997; 91(7): 803-810.
6. **Blair S.** Malaria en la mujer embarazada. Tópicos de Infectología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Antioquia. 1997: 245-255
7. **Singh N, Shukla MM, Sharma VP.** Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ.* 1999; 77(7):567-572.
8. **Diagne N, Rogier C, Gisse B, Trape JF.** Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997; 91:166-170.
9. **Sholapurkar SL, Gupta AN, Mahajan RC.** Clinical course of malaria in pregnancy:-a prospective controlled study from India. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82(3):376-379.
10. **Mcgregor IA.** Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33(4):517-525.
11. **Helayne MS.** Malaria infection during pregnancy. *Infect Dis Clin North America.* 1997; 11(1): 99-107.
12. **Alecrim WD, Espinosa FE, Alecrim MG.** *Plasmodium falciparum* infection in pregnant patient. *Infect Dis Clin North America.* 2000; 14(1): 83-95.
13. **Menéndez C.** Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today.* 1995; 11(5): 178-183.
14. **Bray RS, Anderson MJ.** *Falciparum* malaria and pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979; 73(4): 427-431.
15. **Nosten F, Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White NJ.** Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85: 424-429
16. **Diagne, N, Rogier C, Sokhna C S, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, et al.** Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *New Engl J Med.* 2000; 343(9): 598-603.
17. **Rohrig G, Maier WA and Seitz HM.** Grow-stimulating influence of human chorionic gonadotropin on *Plasmodium falciparum* in vitro. *Zentralbl-Bakteriol.* 1999; 289(1): 89-99.
18. **Wahlgren M and Permarn P.** Malaria, Molecular and clinical aspects 1st edition. Editorial Harwood academics publishers. Amsterdam, 1999.
19. **Roberts CW Et al.** Sex steroids, pregnancy-associated hormones and immunity to parasitic infection. *Parasitol Today.* 1996;12(10): 382-388.
20. **Smith NC.** An immunological hipótesis to explain the enhanced susceptibility to malaria during pregnancy. *Parasitol Today.* 1996; 12(1): 4-6.
21. **Moore JM, Nathlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V.** Immunity to placental malaria. I: Elevated production of interferon-g by placental blood mononuclear cell is associated with protection in an area with high transmisión of malaria. *J Inf Dis.* 1999; 179(May): 1218-1225
22. **Riley EM Schneider G, Sambou I, Greenwood BM.** Suppression of cell-mediated immune responses to malaria antigens in pregnant Gambian women. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40:141-144
23. **Clark IA and Schofield L.** Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today.* 2000;16(10): 451-454.
24. **Moormann A.M, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyirenda T, et al.** Malaria and pregnancy: placental cytoquine expression and its relationship to intrauterine growth retardation. *J Inf Dis.* 1999; 180(Dec): 1987-1993.
25. **Fievet N, Moussa M, Tami G, Maubert B, Cot M, Deloron P, et al.** *Plasmodium falciparum* induces a Th1/Th2 disequilibrium, favoring the Th1-type pathway, in the human placenta. *J Inf Dis.* 2001; 183(May): 1530-1534.
26. **Fried M, Muga RO, Misore AO and Duffy PE.** Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: INF-g and TNF-a associated with pregnancy outcomes. *J Immunology.* 1998; 160: 2523-2530.
27. **Beeson JG, Reeder JC, Rogerson SJ and Brown GV.** Parasite adhesion and immune evasion in placental malaria. *Trends in Parasitology.* 2001; 17(7):331-337.
28. **Rogerson SJ, Chaiyaroj SC, Ng K, Reeder JC and Brown GV.** Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med.* 1995; 182: 15-20.
29. **Fried M and Duffy PE.** Maternal malaria an parasite adhesion. *J Molecular Med.* 1998; 76: 162-171.
30. **Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalama and Rogerson SJ.** *Plasmodium falciparum* isolates from Infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J Infect Dis.* 1999; 180(Aug): 464-472.
31. **Gysin J, Pouvelle B, Fievet N, Scherf A and Léopard C.** Ex vivo desequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Inf Imm.* 1999; 67(Dec): 6596-6602.
32. **Fried M and Duffy PE.** Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science.* 1996; 272(Jun): 1502-1504.
33. **Galbraith RM, Faulk WP, Galbraith GM Holbrook TW.** The human materno-foetal relationship in malaria: I. Identification of pigment and parasite in the placenta. *Trans R Soc Trop Med and Hyg.* 1980; 74(1): 52-60.

34. **Galbraith RM, Fox H, Hsi B, Galbraith GM, Bray RS and Faulk WP.** The human materno-foetal relationship in malaria: II. histological, ultrastructural and inmunopatological studies of the placenta. *Trans R Soc Trop Med and Hyg.* 1980; 74(1): 61-71.
35. **Walter PR, Garin Y and Blot P.** Placental pathologic changes in malaria. *Am J Pathology.* 1982; 109(3): 330-342.
36. **Menéndez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, et al.** The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Inf Dis.* 2000;181(May): 1740-1745.
37. **McDermott JM, Slutsker L, Steketee RW, Wirima JJ, Breman JG and Heymann DL.** Prospective assessment of mortality among a cohort of pregnant women in rural Malawi. *Am J Trop Med and Hyg.* 1996; 55(1): 66-70.
38. **Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Breman JG and Heymann DL.** Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. *Am J Trop Med and Hyg.* 1996; 55(1): 17-23.
39. **Steketee RW, Wirima JJ and Campbell CC.** Developing efective strategies for malaria prevention programs for pregnant african women. *Am J Trop Med and Hyg.* 1996; 55(1): 95-100.
40. **Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker J, Roberts JM, Khromana CO, Heymann DL, et al.** Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. *Am J Trop Med and Hyg.* 1996; 55(1): 24-32.
41. **Shulman CE.** Malaria in pregnancy: its relevance to safe-motherhood programes. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999; 93(1): 59-66.
42. **Shulman CE, Graham WJ, Jilo H, Lowe BS, New L, Obiero J, et al.** Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae: evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90: 35-39.
43. **Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N, et al.** Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet.* 1999; 553(9153): 632-636.
44. **Matteelli A, Donato F, Shein A, Muchi JA, Leopardi O Astori L, et al.** Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar. Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994; 88(5): 475-483.
45. **Blair S, Alvarez G y Campuzano G.** Relación entre anemia y malaria en una población rural de Colombia. *Boletín del la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental.* 1997; 371(1y2): 7-13.
46. **Menedez C, Fleming AF and Alonso PL.** Malaria-related anaemia. *Prasitology Today.* 2000; 16(11): 469-476.
47. **World Health Organization.** Severe falciparum malaria. *Am J Trop Med and Hyg.* 2000; 2000 (Supl 1): 1-88.
48. **Jellife FP.** Materno-fetal malaria: Multiple dyadic dilemas women and tropical diseases. The International Development Research Centre, Canada and WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, 1992.
49. **Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, Kwaiakowski D, Crawley J, Craddock CF, et al.** Lactic acidosis and hypoglicaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Am J Trop Med and Hyg.* 1994; 88(1): 67-73
50. **Dekker E, Hellerstein MK, Romijn JA, Neese RA, Peshu N, Ender E, et al.** Glucose homeostasis in children with falciparum malaria: Precursor gluconeogenesis and glucose production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(8): 2514-2521.
51. **Clark, IA., Et al.** The biological basis of malarial disease. *Int J Parasitol.* 1997; 27(10): 1237-1249.
52. **Vernes A, Dei Cas E, Dutoit E, Maurois P, Gentilini JL and Biguet J.** Changes of serum lipoproteins during the course of human malaria. *Pathol Biol.* 1980; 28(7): 457-460.
53. **Al Rifai W, Maurois P, Fruchart JC and Charet P.** Adipose tissue lipoprotein lipase activity in *Plasmodium chabaudi* and *Plasmodium vinckei* rodent malaria. *Biochimie.* 1982;64(2):127-132.
54. **Cruz WS, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML and Semenkovich CF.** Glucose and insulin stimulate heparin-releasable lipoprotein lipase activity in mouse islets and INS-1 cells. A potential link between insulin resistance and beta-cell dysfunction. *J Biol Chem.* 2001; 276(15):12162-8.
55. **Ministerio de Salud de Colombia.** Programa de Vigilancia Epidemiológica, Guías de manejo de la malaria, 2000.
56. **Balk RA.** Sepsis and septic shock: pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2000; 16(2): 337-352.
57. **Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J and White NJ.** Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today.* 2000; 16(6):228-232.
58. **Cate HT, Shoenmakers S, Franco R, Timmerman JJ, Groot AP, Spek CA, et al.** Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine.* 2001; 29(7): 95-97.
59. **Mylonas, C. and Kouretas D.** Lipid peroxidation and tissue damage. *In vivo.* 1999; 13:295-310
60. **Postma NS, Mommers EC, Eling WM and Zuidema J.** Oxidative stress in malaria; implications for prevention and therapy. *Pharm World Sci.* 1996; 16(4): 121-129.
61. **Macgregor JD and Avery JG.** Malaria transmission and fetal growth. *BMJ.* 1974; 3: 433-436.
62. **Rogerson SJ and Beeson JG.** The Placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(1): 35-42.
63. **Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al.** Effect of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet.* 1999; 354(9178):546-549

64. **Orozco RC.** Malaria congénita, Tópicos de Infectología, Universidad de Antioquía, 1997
65. **Organización Mundial de la Salud.** División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Políticas sobre medicamentos antimaláricos, Informe de una reunión de consulta oficioso, 1999
66. **Hardman JG and Limbird LI.** En Goodman y Gilman: Las bases de la farmacología de la terapéutica, Novena edición, Volumen 2, Editorial Macgraw Hill, México, 1996.
67. **Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM and Mitchell AA.** Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* . 2000; 343: 1608-1614.
68. **Instituto Nacional de Salud del Perú.** Guías de manejo de la malaria, 2000
69. **Kesara, NB. Et al.** Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patients with vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994; 88:220-222.
70. **Fletcher KA.** Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bull World Health Organ*. 1981; 59(3):407-412.
71. **Maubert B, Fievet N, Tami G, Cot M, Boudin C and Deloron P.** Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherence *Plasmodium falciparum* in pregnant women. *Infect Immun*. 1999; 67(10): 5367-5371.
72. **Ricke CH, Staalsoe T, Koram K, Akanmori BD, Riley EM, Theander TG, et al.** Plasma antibodies from malaria-exposed pregnant women recognize variant surface antigens on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in a parity-dependent manner and block parasite adhesion to chondroitin sulfate A. *J Immunol*. 2000; 165: 3309-3316.
73. **Hastings I.M. and D'Alessandro U.** Modelling a predictable disaster: The rise and spread of drug-resistant malaria, *Parasitol Today*, 2000, 16(8): 340-348.
74. **Otoo LN, Riley EM, Menon A, Byass P and Greenwood BM.** Cellular immune responses to *Plasmodium falciparum* antigens in children receiving long term antimalarial chemoprophylaxis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1989; 83: 778-782.
75. **Greenwood BM, David PH, Otoo-Forbes LN, Allen SJ, Alonso PL and Armstrong JR, et al.** Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995; 89: 629-633.
76. **Greenwood AM, Menezes C, Alonso PL, Jaffar S, Langerock P, Lulat S, et al.** Can malarial chemoprophylaxis be restricted to first pregnancies?. *Trans R Soc Trop Med*, 1994; 88: 681-682.
77. **Orozco C.** Malaria congénita. Monografía. Universidad de Antioquía, Facultad de Medicina. Agosto 1991.
78. **McGregor IA et al.** Plasma immunoglobulin concentration in an african (Gambia) community in relation to season, malaria and other infections and pregnancy. *Clin Exp Immunol*. 1970; 7:51-74.
79. **Van Zon AAJC, Eling WMC, Hermsen CC.** Pregnancy-induced recrudescences strengthen malaria immunity in mice infected with *Plasmodium berghei*. *Parasitol* 1985; 91: 9-17.

1 Adaptado, Mcgregor IA, Epidemiology, Malaria and Pregnancy, American journal of tropical medicine and hygiene, 1984; 33(4): 517 - 525
 2 Adaptado de: Ministerio de Salud de Colombia, Programa de vigilancia en salud pública, Guías de atención integral de la malaria, 2.000