



SIMPOSIO SYMPOSIUM

MALARIA GESTACIONAL

Resumen

La malaria gestacional es una entidad clínica muy especial. Debido a la presencia de la placenta y el feto, el cuadro clínico y de laboratorio tienen características propias que la diferencian de la malaria del adulto; se producen alteraciones en el organismo de la mujer y en la placenta, afectando en mayor o menor grado al feto, el mismo que queda expuesto a la transmisión vertical. El tratamiento es algo diferente y el pronóstico también. En las páginas siguientes exponemos aspectos importantes de esta nueva entidad clínica que merece un abordaje especial.

Palabras clave: malaria gestacional, malaria placentaria, transmisión vertical, malaria congénita, Malaria falciparum.

Gestational malaria

ABSTRACT

Gestational malaria is a distinct clinical entity. Due to the presence of the placenta and fetus the clinical and laboratory findings have their own characteristics that differentiate it from adults' malaria. There are alterations in the woman's body and the placenta that affect to a greater or lesser degree to the fetus that is exposed to vertical transmission. Both treatment and prognosis are somewhat different. In this paper we present important aspects of this new clinical entity that deserves a special approach.

Keywords: Pregnancy malaria, placental malaria, mother to child transmission, congenital malaria, falciparum malaria, complicated malaria.

INTRODUCCIÓN

La malaria es considerada como una enfermedad de pobreza y bajo desarrollo, quedando actualmente como un complejo y abrumador problema de salud, con 300 a 500 millones de infectados cada año; 2 a 3 millones de ellos mueren⁽¹⁾. Se afectan 24 millones de mujeres embarazadas

en el mundo y de ellas mueren 10 000 por anemia ocasionada por la malaria, en el África Sub-Sahariana; también ocasiona la muerte de 75 000 a 200 000 niños nacidos de madres que estuvieron infectadas durante el embarazo^(2,3).

Aproximadamente 107 países y territorios son calificados como endémicos y 41% de la población mundial está en riesgo de adquirir la enfermedad. En las Américas, 38,4% de la población vive en zonas con condiciones ecológicas propicias para la transmisión de la malaria⁽⁴⁾.

En nuestro país, el área de transmisión involucra el 75% del territorio nacional, habiéndose determinado dos patrones epidemiológicos muy definidos: el patrón 'selva' y el patrón 'costa norte'⁽⁵⁾. Debemos indicar que se nota un incremento de la enfermedad desde hace 40 años, habiéndose notificado 212 642 casos en el año 1998. En el año 1991, se

Manuel Purizaca-Benites^{1,2}

¹ Médico Gineco-Obstetra, Doctor en Medicina, Maestro Peruano de Obstetricia y Ginecología

² Profesor Principal. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Piura-Perú

Correspondencia:

Dr. Manuel Purizaca Benites
Arequipa 1144. Piura - Perú
Correo-e: manuel_purizaca@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:193-201.

notificó por primera vez 125 casos de malaria por *Plasmodium falciparum*, la misma que se ha incrementado a partir de ese año y, así, en 1998, se registró 51 000 casos, significando este hecho un gran problema de salud pública, puesto que la malaria por *P. falciparum* es la que mayor daño puede ocasionar a la salud humana y, muy especialmente, a la mujer gestante⁽³⁾.

Las condiciones para la aparición de epidemias de malaria en el país están dadas debido, entre otros factores, al cambio climático, factores socio-culturales, factores ambientales, a nuestro modelo de atención a la salud⁽⁶⁾, así como a la aparición de resistencia a las drogas antimaláricas⁽⁷⁾.

La carga de la enfermedad incluye costos para los países y, para las personas, gastos en tratamiento, en prevención e ingresos perdidos. En



el caso de las mujeres embarazadas, debemos agregar los costos de la anemia, abortos, prematuridad, recién nacido de peso bajo, muerte fetal-neonatal y muerte materna⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La malaria en la mujer embarazada tiene características especiales para su diagnóstico, como veremos a continuación; es por eso que hablamos de malaria gestacional.

METODOLOGÍA

Realizamos búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline/Pub Med y en artículos relevantes relacionados al tema, sobretodo de los últimos años; también hemos tomado como referencia las Guías para el tratamiento de malaria de la OMS, en su versión 2010, segunda edición, así como la revisión de los datos sobre las epidemias ocurridas en Piura en la década de 1990.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria puede ser producida por una o más de las diferentes especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. De estos, el *P. falciparum* es el que mayor morbilidad y mortalidad puede ocasionar, sobretodo en la madre gestante^(1,4,7,10,11). En relación al vector, aunque son más de 400 especies de *anopheles* dispersos en el mundo, solo aproximadamente 70 son capaces de transmitir la malaria en condiciones naturales y más o menos 40 de ellos son considerados de mayor importancia⁽¹¹⁾. El *Anopheles gambiae* es considerado el vector más importante en África Sub-Sahariana y, en otras áreas endémicas, diferentes especies son responsables de la transmisión⁽¹²⁻¹⁶⁾. En el Perú, se ha identificado las siguientes especies principales de *Anopheles*: *A. pseudopunctipennis*, con presencia en casi todo el territorio, excepto en la selva baja; *A. albimanus*

presente en la costa norte; *A. benarrochi* presente en la selva baja y *A. darlingi* en Loreto y Cusco.

Desde el punto de vista epidemiológico, los países se agrupan en dos grandes áreas según la magnitud de la transmisión:

Áreas de transmisión alta o de transmisión estable; se considera en este grupo los países de África Sub-Sahariana con alta endemicidad, con una mínima fluctuación de casos; hay una carga alta de infección malarica en la población general y también en la mujer embarazada, quienes a pesar de la alta parasitemia son generalmente asintomáticas, debido a que las exposiciones repetidas antes del embarazo les ha permitido desarrollar cierto nivel de inmunidad, que las cataloga como semi-inmunes. Contribuye a ello también la elevada presencia de hemoglobina 'S' y la deficiencia genética de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, que se presenta en estos grupos poblacionales. En estas mujeres, los mayores efectos son: restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, peso bajo al nacer, muerte neonatal y anemia materna⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Para cuantificar la intensidad y el patrón de la enfermedad clínica, se recurre a un indicador, que es la tasa de inoculación entomológica (EIR). Ella expresa el número de picaduras por mosquitos infectados que sufre una persona en un año. Así, en el extremo superior del rango de transmisión de malaria se encuentran algunos países de África Tropical, donde la EIR puede alcanzar 500 a 1 000. En el extremo inferior está la EIR de 0,01 o menores, como es el caso de climas templados del Cáucaso y Asia Central.

Áreas de transmisión baja o transmisión inestable, países donde

la exposición tiene un incremento estacional o periódico, de manera que el número de casos es muy variable de año a año; la población no tiene inmunidad y, por tanto, tampoco lo tiene la mujer embarazada de estas áreas. Es por esta razón que ellas desarrollan la enfermedad en su forma clínica muy sintomática y muchas veces severa y con complicaciones del sistema nervioso central, anemia, abortos, natimuecos y muerte materna. Además, anemia hemolítica, hipoglicemia, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, malaria cerebral, entre otros^(1,10,12).

Otro indicador para medir riesgos de transmisión por países es el índice parasitario anual (IPA), que expresa el número de casos por mil habitantes/año en una determinada comunidad. Cuando el IPA es mayor de 10 por mil, el riesgo es alto; un IPA de 1 a 9 por mil es riesgo mediano; y un IPA menor de 1 es considerado de riesgo bajo^(3,4,5,10,13,17-19). Nuestro país, igual que otros países de América que están en este grupo, según la OPS, tiene un IPA de 3,06⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ lo cual indica un riesgo mediano. Pero, cuando se hace el análisis por departamento, Loreto y San Martín son calificados como de riesgo alto, con un IPA de 45,1 y 10,2, respectivamente.

Se ha demostrado por diferentes estudios la relación entre malaria y paridad, habiéndose encontrado una mayor incidencia de malaria gestacional en primigrávidas, independientemente de la endemicidad de la zona de procedencia⁽²⁰⁻²⁴⁾. Esto se debería a que las primigrávidas tienen niveles séricos de cortisol elevados, presentan mayor inmunosupresión y por efecto de los estrógenos placentarios disminuye la respuesta celular inmune en la placenta. Además, las primigrávidas producen mayores niveles de estrógenos placentarios en



comparación a las multigrávidas ⁽¹⁰⁾; en igual sentido es el impacto sobre las gestantes adolescentes.

TRANSMISIÓN

En condiciones naturales, la malaria se transmite a través de la picadura de la hembra anofelina infectada, existiendo otros mecanismos, como transfusión de sangre, uso de jeringas infectadas, la vía vertical (madre-niño) y los trasplantes de órganos. El *Plasmodium* tiene un ciclo que se desarrolla en el mosquito, que es el ciclo esporogónico y el que se desarrolla en el humano es el ciclo esquizogónico.

El ciclo en el humano se inicia con la penetración intracápsular de los esporozoítos por la picadura del mosquito a través de la piel. Estos pasan a la circulación general, donde permanecen aproximadamente 30 minutos, al final de lo cual invaden a los hepatocitos. Después de tres días, en el caso del *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, se diferencian en dos formas distintas: esquizontes tisulares (extraeritrocíticos) e hipnozoítos (durmientes). Los esquizontes tisulares maduran y se dividen en merozoítos, que invaden los glóbulos rojos, iniciando el ciclo eritrocítico. Este comprende la división asexual del parásito, para dar origen a los esquizontes maduros, que rompen el eritrocito y liberan nuevos merozoítos, causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoítos se transforman en gametocitos, formas sexuales del parásito, que son captadas por otra picadura del mosquito. Los hipnozoítos pueden permanecer en estado durmiente en el hepatocito por espacio de 3 a 45 semanas (los hipnozoítos son formas propias

del *P. vivax* y *P. ovale*), antes de ser liberados como merozoítos, y son los responsables de las recaídas ^(4,10,12).

MALARIA GESTACIONAL

Ha sido definida como la presencia de *Plasmodium* en sangre periférica materna o el hallazgo del parásito en la placenta, siendo de impacto tanto para la madre como para el feto y neonato. Las madres gestantes tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad sintomática, en comparación con mujeres adultas no embarazadas, debido a una mayor densidad parasitaria, a depresión de las células mediadoras de inmunidad, al estado hormonal del embarazo y a un mayor estímulo para la replicación del parásito, agravándose el cuadro en adolescentes y primigrávidas ^(4,10).

FORMAS CLÍNICAS

A. Malaria gestacional no complicada: cuando la paciente gestante presenta infección sintomática con parasitemia sin signos de severidad o sin evidencia de disfunción orgánica. Los signos y síntomas de malaria gestacional no complicada son inespecíficos y similares al cuadro clínico de enfermedades virales comunes: malestar general, cefalea, fatiga, disconfort abdominal, dolor muscular y articular, entre otros, usualmente seguidos de fiebre, anorexia, escalofríos y vómitos, que pueden agravarse en pocas horas si no hay un diagnóstico y tratamiento oportuno, pudiendo sobrevenir un cuadro de malaria gestacional complicada, sobre todo en los casos producidos por el *Plasmodium falciparum* ⁽¹²⁾.

Esto se debe tener presente en los casos de gestantes que residen en áreas de transmisión estable, quienes a pesar de tener inmunidad adquirida,

esta se va perdiendo progresivamente durante el embarazo ⁽¹²⁾. La inmunidad adquirida se pierde también cuando la persona que procede de una zona de alta transmisión estable, cambia de residencia a países no endémicos ⁽¹²⁾.

B. Malaria gestacional complicada: se produce en los casos de infección por *P. falciparum*. En estos casos, la gestante con malaria presenta una o más de las siguientes características clínicas o de laboratorio:

- Alteración de la conciencia o coma.
- Postración, debilidad generalizada; ejemplo, la paciente solo puede mantenerse en pie con ayuda.
- Anorexia (está presente en malaria no complicada).
- Convulsiones: más de dos episodios en 24 horas.
- Dificultad respiratoria: edema agudo pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Colapso circulatorio o shock: presión arterial menor a 70 mmHg.
- Ictericia clínica más evidencia de disfunción en otros órganos.
- Sangrado espontáneo anormal.
- Hipoglicemia: glucosa menor de 40 mg/dL.
- Acidosis metabólica: bicarbonato en plasma menor de 5 mmol/L.
- Anemia normocítica severa: hemoglobina menor de 5 g/dL y hematocrito menor de 15%.
- Hiperparasitemia: mayor de 2% o 100 000 parásitos por microlitro de sangre en áreas de transmisión inestable o más de 5% o 200 000 parásitos por microlitro de sangre en áreas de transmisión estable o alta.
- Hiperlactatemia: lactato mayor de 5 mmol/L.



- Insuficiencia renal aguda: creatinina mayor de 265umol/L.

En nuestro país, que es considerado como de transmisión inestable, las complicaciones más frecuentes son el edema agudo de pulmón y la hipoglicemia y la mortalidad

materna es aproximadamente 50%; por otro lado, la muerte fetal y el parto pretérmino son comunes ⁽¹²⁾.

En la tabla 1 presentamos las acciones inmediatas frente a las complicaciones más frecuentes ⁽¹²⁾.

Tabla 1. Manejo clínico inmediato de complicaciones en malaria gestacional severa por Plasmodium falciparum.

Complicación	Manejo inmediato
Coma	Mantener vía aérea. Excluir otras causas de coma. Decúbito lateral. Evitar corticoides, heparina, adrenalina
Hiperpirexia	Aplicar paños húmedos. Paracetamol es el fármaco de elección.
Convulsiones	Mantener vía aérea. Administrar rápidamente diazepam EV y chequear glicemia
Hipoglicemia	Monitorear glicemia, corregir hipoglicemia y mantener dextrosa en infusión continua
Anemia severa	Transfusión de sangre fresca
Edema agudo de pulmón	Paciente en posición de ángulo de 45°. Administrar O2 y diuréticos, restringir fluidos
Insuficiencia renal aguda	Excluir causas pre-renales. Balance hídrico y preparar para diálisis
Sangrado espontáneo y coagulopatía	Transfusión de sangre fresca, administrar vitamina K
Shock	Descartar septicemia. Tomar muestra para hemocultivo, administrar antibióticos de amplio espectro, corregir trastorno hemodinámico

PATOGÉNESIS DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES

A. ANEMIA

Es una de las mayores complicaciones de la malaria gestacional, siendo su fisiopatología de carácter multifactorial. Los mecanismos que la explican son los siguientes:

- Hemólisis o destrucción directa de glóbulos rojos parasitados, que ocurre en el compartimiento intravascular y por secuestro en la microcirculación, especialmente en el bazo y placenta.

- Respuesta inmune específica, que reduce el ciclo de vida de los glóbulos rojos.
- Alteración de la producción de glóbulos rojos por depresión de la eritropoyesis, inhibición de la liberación de reticulocitos y destrucción prematura de los glóbulos rojos durante su proceso de maduración en la médula ósea.
- Hiperesplenismo, asociado con la reducción de todas las series de células sanguíneas, causando además de anemia: trombocitopenia y leucopenia ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Además, el *Plasmodium falciparum* afecta el metabolismo del hierro por los siguientes mecanismos: reducción de la absorción intestinal, secuestro del hierro con el pigmento hemozoína, consumo de hierro para el propio metabolismo del parásito, movilización del hierro de los depósitos corporales y; liberación del hierro al interior de la circulación durante la hemólisis intravascular.

La anemia severa se observa con mucha frecuencia en áreas de transmisión estable, sobre todo en la malaria placentaria. En este caso, está relacionada a mayor riesgo de muerte materna, ya que las gestantes tienen una menor tolerancia a las pérdidas fisiológicas que se producen en el puerperio inmediato, sobre todo en las primigrávidas jóvenes ^(3,4,17,30,31). El impacto de la anemia es también sobre el feto, ya que este tendrá un mayor riesgo de anemia por deficiencia de hierro, cuyo resultado final será restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), peso bajo al nacer y muerte fetal intrauterina (MFIU) ⁽³¹⁻³⁷⁾.

B. HIPOGLICEMIA

Está entre las complicaciones de mayor frecuencia en las gestantes afectadas por malaria severa por *P. falciparum*, en comparación con la mujer no gestante, en una proporción de 7/1 ^(10,21,30). La sintomatología es inespecífica, como vértigo, visión borrosa, frialdad en la piel de extremidades, hipotensión, convulsiones, razón por la cual se debe realizar rápidamente el diagnóstico diferencial con malaria cerebral y eclampsia. La fisiopatología se explicaría por:



- Aumento en la función de las células beta del páncreas, incrementándose la secreción de insulina.
- La elevada liberación del factor de necrosis tumoral (FNT), que disminuye la gluconeogénesis hepática, aumentando la secreción de insulina ^(4,10,38).
- La infección malárica estimularía la liberación de insulina, para compensar los requerimientos de glucosa por parte del parásito ^(4,10,12,38).

El diagnóstico de hipoglicemia, según la OMS ⁽¹²⁾ es el hallazgo en sangre de niveles de glicemia por debajo de 40 mg/dL o menos de 2,2 mmol/L ⁽¹²⁾. El mayor riesgo de hipoglicemia ocurre en el segundo y tercer trimestres del embarazo ⁽¹²⁾. Por esta razón, se recomienda que para el tratamiento en dichos trimestres se utilice el artesunato parenteral en lugar de la quinina, ya que esta se asocia a hipoglicemia recurrente.

C. MALARIA CEREBRAL

Es una complicación muy grave de la malaria por *P. falciparum* en mujeres embarazadas, ocasionando alta mortalidad. En un estudio realizado en Cuba se encontró que en adultos afectados por malaria *falciparum*, esta ocupó el primer lugar entre las complicaciones de la malaria ⁽³⁹⁾. En cuanto a la fisiopatología, esta se explica por:

- Secuestro de glóbulos rojos parasitados en la microvasculatura cerebral, por citoadherencia.
- Formación de rosetas y aglutinación de glóbulos rojos parasitados; las rosetas se forman por la unión de glóbulos rojos no parasitados, alrededor de glóbulos rojos parasitados.

- Producción de citoquinas, con elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interferón gama (TNF gamma) y la interleuquina 1 (IL-1).
- Apertura de la barrera hematoencefálica.

Las manifestaciones clínicas son: alteración de la conciencia, psicosis orgánica, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, entre otras. El manejo se debe realizar en una unidad de cuidados intensivo. El tratamiento específico recomendado es la administración de quinina EV y solución hipertónica de glucosa para evitar la hipoglicemia; no debe administrarse corticosteroides, por el riesgo de sangrado. El empleo de diuréticos osmóticos está contraindicado, ya que agravaría la obstrucción capilar ^(10,12, 38-42).

D. MALARIA PLACENTARIA

La placenta es un órgano preferido para el secuestro del *Plasmodium falciparum* y por tanto para su replicación ^(3,10,43). Esto resulta en acumulación de glóbulos rojos parasitados, infiltración por células inflamatorias, liberación de mediadores proinflamatorios, lo cual origina las alteraciones patológicas. Histológicamente, la placenta se caracteriza por la presencia de parásitos, leucocitos, macrófagos con pigmento malárico, depósito de fibrina en el espacio intervelloso y engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto. El depósito fibrinoide excesivo es el hallazgo histológico constante, usualmente asociado con necrosis del sincitiotrofoblasto, daño endotelial, así como a la pérdida parcial de vellosidades

y acumulación de material filamentoso en las vacuolas intracitoplasmáticas. Estos cambios alteran la barrera placentaria, de manera que el pasaje de nutrientes y oxígeno se altera, con resultados adversos para el feto como prematuridad, neonatos hipotroáficos, RCIU y MFIU ^(3,10,43,44,45,46).

El estándar de oro para el diagnóstico de malaria placentaria es el estudio histopatológico de la placenta ^(3,47,48).

DIAGNÓSTICO

La malaria gestacional tiene una connotación especial para su diagnóstico, ya que puede o no haber parasitemia. En los casos en los cuales no se encuentra parasitemia, se debe esperar el parto para el estudio de la placenta. Hay casos de parasitemia sin infección placentaria y casos de malaria placentaria sin parasitemia. Para configurar un caso de malaria gestacional, se debe realizar el análisis en sangre periférica y el estudio histopatológico de la placenta ^(10, 20,43).

El diagnóstico requiere de una historia clínica adecuada, examen de sangre con microscopía de luz, pruebas de diagnóstico rápido, método de detección basado en PCR y finalmente el estudio histopatológico de la placenta.

La historia clínica se basa en el antecedente epidemiológico y en la sintomatología, que es inespecífica: fiebre, sudoración, cefalea y malestar general. En áreas de transmisión estable, las pacientes son generalmente asintomáticas ^(10, 12).

La microscopía de luz es el método que se utiliza para identificar el parásito en sangre periférica, aunque, como ya se ha



indicado, habrá casos de malaria gestacional sin parasitemia, debido al secuestro placentario. Un microscopista experto puede detectar formas asexuadas del parásito con densidad tan baja como 10 por microlitro de sangre, pero el límite usual de sensibilidad es 100 parásitos por microlitro de sangre.

Las pruebas de diagnóstico rápido detectan antígenos específicos del parásito; algunos detectan solo una especie (*P. falciparum*), otros más de una especie de parásitos. Estos métodos tienen la ventaja que son fáciles de operar e interpretar y no requieren equipamiento especial. Tienen una sensibilidad mayor a 95% para la detección de parásitos, en casos con densidad parasitaria de por lo menos 100 parásitos por microlitro de sangre^(10,12).

El método de detección basado en PCR detecta el ADN del parásito, es altamente sensible y usado para detectar infecciones mixtas (más de una especie de *Plasmodium*), útil sobretodo en casos con densidad parasitaria baja⁽¹²⁾.

Sobre el estudio histopatológico de la placenta, ya hemos mencionado los signos histopatológicos que caracterizan la malaria placentaria^(3,12,20,43-47).

TRATAMIENTO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el objetivo del tratamiento en las áreas de transmisión intensa y estable es la curación clínica, es decir, la supresión de los signos y síntomas, pero no necesariamente de los parásitos, administrándose tratamiento esquizonticida y no necesariamente gametocida^(12, 51).

En áreas de transmisión inestable (caso de nuestro país), el objetivo del tratamiento debe ser la cura radical, pues rara vez se consigue la curación clínica si los parásitos no son eliminados.

En el caso de la malaria gestacional complicada o severa, el objetivo del tratamiento es salvar la vida de la madre^(1,7,10,12) y, en forma secundaria, prevenir la recrudescencia, la resistencia a los antimaláricos y la discapacidad.

La terapia ha evolucionado de la monoterapia, inicialmente, a terapia múltiple y lo que actualmente está normado, es decir, la terapia de combinación basada en artemisinina y derivados (ACTs)^(10,12,52).

Los principales esquemas de tratamiento de la malaria gestacional, recomendados por la OMS (12) son presentados en las tablas 2 a 5.

ANTIMALÁRICOS MÁS EMPLEADOS

Cloroquina: peso molecular 436.0. Mecanismo de acción: interfiere con la detoxificación del parásito, su acción es esquizonticida; la resistencia del parásito está relacionada a cambios genéticos en sus transportadores (PfCRT, PfMDR), reduciendo la concentración de cloroquina en el sitio de acción, la vacuola alimenticia del parásito.

Presentación: tabletas que contienen 100 mg o 150 mg de cloroquina base, como fosfato o sulfato.

Primaquina: peso molecular 259.4. Es efectiva contra todas las formas intrahepáticas de todas las especies de parásitos. Produce la cura radical del *Plasmodium vivax* y del *Plasmodium ovale* en combinación con otro antimalárico esquizonticida.

Tiene acción gametocida contra el *Plasmodium falciparum*. La sobredosis puede ocasionar leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia con cianosis. Está contraindicada durante el embarazo por los efectos indeseables en el feto, como metahemoglobinemia.

Presentación: tabletas que contienen 5,0 mg, 7,5 mg o 15 mg de primaquina base, como difosfato.

Quinina: peso molecular 324.4. Tiene acción esquizonticida; el mecanismo íntimo de acción no se conoce. Se presenta en tabletas de 300 mg y ampollas de 2 mL conteniendo 300 mg/mL (total 600 mg por ampolla).

No debe administrarse en inyección intravenosa en bolo, por el riesgo de hipotensión severa; debe darse en infusión salina o de dextrosa a una tasa que no exceda los 5 mg/kg de peso corporal, por hora. La sobredosis puede ocasionar sordera y ceguera, aunque en el tratamiento de malaria a *falciparum* complicada estos efectos son raros.

Tabla 2. Tratamiento de malaria gestacional por *Plasmodium vivax*.

Medicamento	Primer día	Segundo día	Tercer día	Luego, semanal hasta el parto
Cloroquina	4 tab	4 tab	2 tab	2 tabletas por semana

Nota: En el parto tomar una muestra de sangre a la madre y del cordón umbilical para prueba de 'gota gruesa'.

En el puerperio, indicar primaquina 2 tab/día (30 mg) durante 7 días

Tabla 3. Tratamiento de malaria gestacional no complicada causada por *Plasmodium falciparum* – Primer trimestre

Alternativa	Medicamento	Dosis/día	Duración
1	Quinina	600 mg c/8 h	7 días
	+ clindamicina	600 mg c/12 h (2 cap c/12 h)	7 días
2	Artesunato	250 mg/día	7 días
	+ clindamicina	(1 tab/día) 600 mg c/12 h (2 cap c/12 h)	7 días

Nota: Se recomienda la alternativa (2) solo si el tratamiento de la alternativa (1) falla o no está disponible.



Tabla 4. Tratamiento de malaria gestacional no complicada causada por *Plasmodium falciparum* - Segundo y tercer trimestres

Alternativa	Medicamento	Dosis/día	Duración
1	Artesunato	250 mg/día (1 tab/día)	7 días
	+ clindamicina	600 mg c/12 h (2 caps c/12)	7 días
2	Quinina	600 mg c/8 h (2 tab c/8 h)	7 días
	+ clindamicina	600 mg c/12 h (2 caps c/12 h)	7 días

Tabla 5. Tratamiento de la malaria gestacional complicada o severa, por *Plasmodium falciparum*.

Alternativa	Medicamento	1ª dosis: Hora '0'	2ª dosis: 12 h	3ª dosis: 24 h
1	Artesunato	2,4 mg/kg IV o IM	2,4 mg/kg IV o IM	2,4 mg/kg IV o IM
2	Quinina	20 mg/kg en infusión IV (*)	Luego, en infusión, completar: 10 mg c/8 h, hasta 24 h	

(*) Para infusión diluir en 500 mL de dextrosa 5% y pasar en 4 horas cada vez.

Nota: Luego de cumplidas las 24 horas del tratamiento arriba indicado, se debe continuar con Esquema de Alternativa 2 de la Tabla 3 o Alternativa 1 de la Tabla 3.

Clindamicina: peso molecular 425.0. Presentación: capsulas conteniendo 75 mg, 150 mg o 300 mg de clindamicina base y en ampollas de 150 mg.

Artesunato: peso molecular 384.4 Tiene acción esquizonticida contra todas las especies de *Plasmodium* y gametocida contra el *P. falciparum*.

Presentación: tabletas de 50 mg o 200 mg de artesunato sódico y supositorios de 100 mg y de 400 mg. También en ampollas IM o EV, conteniendo 60 mg de ácido artesúnic anhidro, con una segunda ampolla de bicarbonato sódico, en solución al 5%.

Como podrá notarse, los antimaláricos mencionados tienen un peso molecular menor de 600

Daltons, razón por la cual atraviesan la barrera placentaria en mayor o menor proporción⁽⁵³⁾, debiendo por ello supervisarse en forma minuciosa la administración de tales fármacos en la madre gestante.

PREVENCIÓN DE LA MALARIA GESTACIONAL

Se considera las siguientes medidas: Durante una epidemia de malaria, se recomienda a las mujeres embarazadas el uso de mosquiteros tratados con insecticida (MTI), desde el primer trimestre hasta el final del periodo puerperal⁽¹²⁾

Para madres que residen en zonas de transmisión estable, se les debe prescribir el tratamiento preventivo intermitente (IPI), que comprende dos o tres dosis completas de

tratamiento curativo de un fármaco antimalárico eficaz, de preferencia de dosis única y bajo supervisión, a intervalos de 30 días, durante el control prenatal. La primera dosis debe administrarse una vez que la madre perciba los movimientos fetales o estos sean detectados por el profesional de salud (18 a 24 semanas). Semenciona que lo mínimo aceptable son dos dosis. El régimen recomendado es sulfadoxima-pirimetamina (las tabletas contienen 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina) y la madre gestante debe tomar 3 tabletas juntas como dosis única, que luego repetirá a los 30 días y, finalmente, a los 60 días después de la primera dosis.

Una medida eficaz en el futuro será la vacuna, que está actualmente en evaluación.

CONCLUSIÓN

La malaria gestacional, por las particularidades mencionadas, es una entidad nueva que necesita un abordaje especial.

RECOMENDACIONES

En el país es necesario que se adopten medidas con la finalidad de hacer frente a las posibles epidemias de malaria que pueden ocurrir en los escenarios citados; entre estas medidas se puede citar:

Fortalecer la descentralización de los servicios y la atención primaria de salud.

Capacitar al personal de los servicios de todos los niveles, para ofrecer una atención de calidad, en nuestro caso, a la madre gestante.

Fortalecer los laboratorios para diagnóstico precoz.

Asegurar el abastecimiento de drogas antimaláricas.

Fomentar alianzas estratégicas con diferentes organismos regionales y nacionales e internacionales, con fines de cooperación.



AGRADECIMIENTOS

A la ONG Médano Blanco, por su apoyo secretarial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland. 2006
2. Steketee W, Nahlen L, Parise E, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:28-35
3. Uneke C. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. I: introduction to placental malaria. *Yale J Biol Med.* 2009;80:39-50.
4. Piñeros G, Blair S. Malaria y embarazo. *Infectol.* 2007;6(3):168-76.
5. Celis J, Montenegro R, Castillo A, Che E, Muñoz A. Evaluación de la malaria en la Región Loreto. *Anal Fac med.* 2003;64(4):261-6.
6. Rodríguez H, Betancourt R, Purizaca M. Marco institucional: respuesta del sector salud, políticas y planes de salud. En: *La salud en Piura. Piura: UNP.* 2008:37-45.
7. WHO. Malaria control today. Switzerland 2005.
8. Carter R, Mendis K. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):564-94.
9. MINSAP. Malaria: Características generales y situación actual en Cuba y las Américas. Reporte técnico de vigilancia. 2001;6(5):1028-38.
10. Purizaca M. La malaria en la gestación. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;55:131-42.
11. Hall F, Fauci A. Malaria control, elimination and eradication: The role of the evolving biomedical research agenda. *J infect Dis.* 2009;200:1039-43.
12. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. Switzerland. 2010.
13. Vargas J. Prevención y control de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores en el Perú. *Rev Per Epidemiol.* 2003;11(1):44-62.
14. Dellicour S, Tótem A, Guerra C, Show R, Kuile F. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria 2007: a demographic study. *PLoS Med.* 2010;7(1):1-10
15. Guerra C, Gikandi P, Tatem A, Noor A, Smith D. The limits and intensity of Plasmodium falciparum transmission: Implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Med.* 2008;5(2):e38.
16. Guerra C, Snow R, Hay S. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol.* 2006;22:353-0.
17. WHO. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville. 2004. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR_MAL_04.01.pdf
18. OPS/OMS. Malaria in the Americas: time series Epidemiological data the 2000 to 2007. Disponible en: <http://www.paho.org/English/ad/dpc/cd/mal-reg-country-epi-data-2007.pdf>
19. Dieguez L, Cifuentes J, For S, Avelar C, García A, Salinas O, Del Cid R. Índices maláricos como patrón de riesgo en el departamento del Peten Norte, Guatemala. *Rev Cubana Med Trop.* 2008;60(2):148-58.
20. Blair S. Malaria en la mujer embarazada. En: *Tópicos de infectología. Dpto. de Microbiología y Parasitología. Universidad de Antioquia.* 1994;245-55.
21. Paya C. Paludismo y Gestación. *General Obstet Clinic.* 2004;5(4):204-10.
22. Hammrich A, Campbell M, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health.* 2002;7(7):573-6.
23. Sullman C, Marshall T, Dorman E, Bulmer J, Cutts F, Peshu N, Marsh K. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birth weight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 2001;6(10):770-8.
24. Mc Gregor A. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Hyg.* 1984;33(4):517-25.
25. WHO. Expert Commite on Malaria. WHO Technical Report series. 892. WHO; 2000.
26. WHO. World malaria situation in 1994. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997;72:285-90.
27. Tako A, Zhou A, Lohoue J, Leke R, Taylor W, Leke F. Risk factors for placental malaria and its effect on pregnancy outcome in Yaoundé; Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:231-42.
28. Shulman E. Malaria in pregnancy: its relevance to safe mother hood programmes. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:59-66.
29. Guyatt L, Snow W. The epidemiology and burden of Plasmodium falciparum-related anemia among pregnant in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:36-48.
30. Carter R, Mendis K. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;564-94.
31. Steketee W, Nahllen L, Parise E, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1-2 suppl):28-35.
32. Steketee W, Wirima J, Slutsker L, Roberts M, Khoromana O, Heymann L, Breman G. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(1 suppl):2-7.
33. Shulman CE, Dorman EK, Bulmer JN. Malaria as a cause of severe anaemia in pregnancy. *Lancet.* 2002;360(89331):494-99
34. Whitty J, Edmons S, Mutabingwa K. Malaria in pregnancy. *BJOG.* 2005;112(9):1189-95.
35. Hoestermann F, Ogbaselassie G, Walker J, Bastert G. Maternal mortality in the main referral hospital in the Gambia. West Africa. *Trop Med Int Health.* 1996;1:710-7.
36. Macleod J, Rhode R. Retrospective follow up of maternal in a rural district of Tanzania. *Trop Med Int Health.* 1998;3:130-7.
37. Brabin B, Piper C. Anemia- and malaria-attributable low birthweight in two populations in Papua New Guinea. *Ann Hum Biol.* 1997;24:547-55.
38. Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol today.* 1995;11(5):178-83.
39. Arancibia L, Rosendo M, Serrano A, Menéndez R, Fonseca R. Paludismo grave en adultos mayores de 18 años. *Rev*



- Cubana Med Trop. 2006;57(3):21-8.
40. Padrón A, Talledo L. Mortalidad por malaria cerebral en poblaciones civiles y militares en la República Popular de Angola. *Rev Cubana Med Militar*. 2001;30:13-9.
41. Kakilaya S. Malaria web site lost update. Central nervous system involved in *Plasmodium falciparum* malaria. 2005. Disponible en: <http://www.malariasite.com/index.htm>
42. Conde C, Ferrer I, Sainz M, Ferrer M. Comportamiento clínico epidemiológico de la malaria cerebral en la unidad de cuidados intensivos. *Arch Med Camaguey*. 2007;11(6):1025-32.
43. Mataelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G. The placenta and malaria. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;91:803-10.
44. Ordi J, Ismail M, Ventura J. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1006-11.
45. Bulmer J, Rashed N, Francis N, Morrison L, Greenwood M. Placental malaria I: Pathological classification. *Histopathology*. 1993;22:211-8.
46. Bulmer J, Rashed N, Francis N, Morrison L, Greenwood M. Placental malaria. II: A semiquantitative investigation of the pathological features. *Histopathol*. 1993;22:219-25.
47. Uneke C. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Part III: Placental malaria, maternal health and public health. *Yale J Biol Med*. 2008(81):1-7.
48. Uneke C. Congenital *Plasmodium falciparum* malaria in Sub-Saharan Africa: a rarity or frequent occurrence? *Parasitol Rev*. 2007;101(4):835-42.
49. Voittier G, Arsac M, Farnoux C, Kurdjian P, Baud O, Aujard Y. Congenital malaria in neonates: two case report and review of literature. *Paediatrica*. 2008;97:500-12.
50. Del Punta V, Gullea M, Matteelli A, Spinoni V, Regazzoli A, Castelli F. Congenital *Plasmodium vivax* malaria mimicking neonatal sepsis: a case report. *Malaria J*. 2010;9:63.
51. OMS. Informe de Comité de expertos en paludismo 20º Informe Ginebra 2000.
52. Neyra D, Cabezas C, Ruebush T. El proceso de adecuación y cambio en la política del tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* en el Perú, 1990 - 2001. *Rev Per Med Exp Salud Publica*. 2003;20(3):162-71.
53. Purizaca M. La placenta y la barrera placentaria. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54:270-8.