

LA MALARIA EN LA GESTACIÓN

RESUMEN

Presentamos las implicancias de la malaria en la gestación y sus efectos sobre la madre, el feto y el recién nacido. Describimos, el ciclo vital del parásito, luego la distinción entre áreas endémicas y áreas no endémicas, ya que según el lugar de residencia se determina los riesgos para la mujer embarazada. Mostramos la patogénesis de las complicaciones, como anemia, hipoglicemia, abortos, malaria cerebral, malaria congénita y malaria placentaria. Finalmente, damos a conocer el tratamiento, según la norma técnica vigente y las recomendaciones del caso.

PALABRAS CLAVE: Malaria gestacional, malaria *falciparum*, malaria placentaria, malaria congénita

Malaria during pregnancy

ABSTRACT

We present the implications of malaria in pregnancy and its effects on mother and baby. We describe the parasite's vital cycle, the differences between endemic and non-endemic areas as pregnant women's risks are determined by residing location. We describe pathogenesis of complications such as anemia, hypoglycemia, abortions, brain malaria, congenital malaria and placental malaria. Finally, we present treatment current technical norms and proper recommendations.

KEY WORDS: Pregnancy and malaria, malaria *falciparum*, placental malaria, brain malaria

INTRODUCCIÓN

La OMS estimaba, a inicios de los años 1990, que se afectaban cada año entre 300 y 500 millones de personas por malaria en el mundo y se producían entre 1,5 y 2,7 millones de muertes por año, a causa de esta enfermedad. De este número, alrededor de un millón corresponde a niños menores

de 5 años; el resto, son mujeres en su primer o segundo embarazo, niños mayores, adultos jóvenes y viajeros no inmunizados. La mayoría de casos reside en países del África Tropical. Estas cifras continúan más o menos igual, con riesgo de incremento en los próximos años, debido al aumento de la resistencia a las drogas antimaláricas y por el cambio climático⁽¹⁻⁵⁾.

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, a la que se asocia la pobreza acentuada⁽⁶⁾.

En el Perú, el área de transmisión involucra 75% del territorio nacional, considerándose tres grandes escenarios

Manuel Purizaca

Médico Gineco-Obstetra, Doctor en Medicina
Profesor Principal de la Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Piura
Maestro Peruano de la Obstetricia y
Ginecología

Trabajo recibido para publicación el 4 de agosto de 2008.

Aceptado para publicación el 21 de agosto de 2008.

Correspondencia:

Dr. Manuel Purizaca Benites

Lima 819, Piura

Telefax 51-73-345987 -

Correo -e: manuel_purizaca@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:131-142.

epidemiológicos: la cuenca amazónica, valles occidentales de la costa norte y valles interandinos, hasta los 2300 msnm. El 8% de los distritos registra transmisión activa de malaria *P. falciparum* y 24%, malaria *vivax*⁽⁷⁾.

La carga de la enfermedad incluye costos para los países y, para las personas, tratamiento, prevención e ingresos perdidos. En el caso de mujeres embarazadas, se debe considerar los costos de la anemia, abortos, prematuridad, recién nacidos con peso bajo, muerte fetal, neonatal y muerte materna⁽⁸⁾.

Dado el impacto de la malaria sobre la salud en general y, muy especialmente, las implicancias sobre la madre gestante y su hijo, presentamos a continuación aspectos considerados de trascendencia para disminuir dicho impacto en nuestro país.



ASPECTOS HISTÓRICOS

Neyra (9) refiere lo siguiente: “El paludismo era conocido por los antiguos (poemas de Homero). Hipócrates declaraba que las aguas dormidas vuelven voluminoso y duro el bazo, el vientre estrecho, emaciado y caliente, las clavículas desencajadas, las carnes se funden a beneficio del bazo. Se denominaba a las zonas palúdicas como de ‘mal aire’, de donde deriva el término ‘malaria’”.

En el antiguo Perú se conoció también la enfermedad. Así, la palabra *chuccho* describía el escalofrío del acceso palúdico. También, se sabe que estas fiebres eran tratadas por los antiguos peruanos con la cascarilla, que se extraía de la corteza del árbol de la quina y cuyo efecto terapéutico fue muy apreciado por los jesuitas (9). En el siglo XIX, según Avendaño, ocurre la epidemia en Moyobamba y Lima⁽¹⁰⁻¹²⁾. Fue histórica la epidemia en la provincia de la Convención, que se inició en noviembre de 1932 y tuvo una difusión rápida y maligna⁽¹²⁾.

En el país, se nota un incremento desde hace 40 años, habiéndose notificado, en 1998, 212 642 casos. En 1991, se notificó por primera vez 125 casos de malaria por *Plasmodium falciparum*, con aumento progresivo hasta el año 1998, en el que se registró 51 000 casos⁽⁷⁾. El incremento o aparición de epidemias es previsible, ya que las condiciones se dan para que ello ocurra, como son los factores del huésped, factores del agente, factores ambientales y los factores socioeconómicos, todos ellos presentes en las madres gestantes.

TRANSMISIÓN

En condiciones naturales, la malaria se produce a través de la picadura de la hembra anofelina infectada, existiendo otros mecanismos, como transfusión

de sangre, uso de jeringas infectadas, la vía transplacentaria y los trasplantes de órganos.

CICLO EVOLUTIVO

Existen dos ciclos diferentes: uno que se desarrolla en el mosquito, llamado ciclo esporogónico, con reproducción sexual; y el ciclo que se desarrolla en el humano, con reproducción asexual, llamado ciclo esquizogónico. Se considera al mosquito huésped definitivo y al humano huésped intermediario.

CICLO ESPOROGÓNICO

Se efectúa en las hembras de mosquitos del género *anopheles*, que se infectan al ingerir sangre de una persona que tenga los parásitos sexualmente diferenciados en machos y hembras, llamados microgametocitos y macrogametocitos. Estas formas sexuadas ingresan al estómago del mosquito. Los microgametocitos dan origen a otras formas llamadas microgametos, que al liberarse buscan las células femeninas para fecundarlas. Los macrogametocitos maduran y se transforman en macrogametetos; estos a su vez forman 1 a 2 cuerpos polares, que se ubican en la superficie del parásito, para recibir un microgameto, que lo fecunda; se fusionan las cromatinas para conformar el huevo o cigote. Este se transforma en una célula alargada y móvil, de más o menos 20 micras de longitud, llamada ooquinate; penetra al estómago del mosquito, aquí crece y se forma el ovoquiste, que mide más o menos 50 micras. En su interior se produce la división del núcleo, para dar origen a los esporozoitos, que se localizan preferentemente en las glándulas salivales, permaneciendo aquí hasta ser inoculados en una nueva picadura⁽³⁾.

La vida del parásito dentro del mosquito es una carrera contra el tiempo, porque

el periodo que tarda para desarrollarse es similar al promedio de vida del mosquito. Este periodo es más largo en climas fríos y corto en climas cálidos. Por ello, la malaria es una amenaza grande para la salud en las zonas tropicales. Por tanto, una de las muchas amenazas del calentamiento global es que podría ampliarse el territorio en el cual la malaria es un problema de salud⁽³⁾.

CICLO ESQUIZOGÓNICO

El ciclo, en el humano, se inicia con la penetración intracapilar de los esporozoitos, por la picadura a través de la piel. Estas formas del parásito son fusiformes, móviles, de más o menos 14 micras de longitud; pasan a la circulación general, donde estarán alrededor de 30 minutos, al final de los cuales invaden los hepatocitos. Después de 3 días, se diferencian en dos formas distintas: esquizontes tisulares (extraeritrocíticos) e hipnozoitos (durmientes).

Los esquizontes tisulares maduran y se dividen en merozoitos, que invaden los glóbulos rojos y originan el ciclo eritrocítico; este comprende la división asexual del parásito (esquizogónico), para dar origen a los esquizontes maduros, que rompen el eritrocito y liberan nuevos merozoitos, dando lugar a la forma clínica de la enfermedad.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoitos se transforman en gametocitos, las formas sexuadas del parásito, que son captadas para otra picadura del mosquito. Los hipnozoitos son los responsables de las recaídas en la infección por malaria causada por *P. vivax* y *P. ovale*⁽³⁾.

MALARIA GESTACIONAL

La malaria gestacional ha sido definida como la presencia de *Plasmodium* en sangre periférica materna o el ha-



llazgo del parásito en la placenta (6), existiendo comunicaciones discordantes, ya que se ha encontrado malaria placentaria sin parasitemia y casos de parasitemia sin infección en la placenta. Razón por la cual es necesario el análisis de sangre periférica y placentaria, para configurar un caso de malaria gestacional^(13,14).

EPIDEMIOLOGÍA

Se distingue dos áreas geográficas, según la magnitud de transmisión:

Áreas de transmisión alta o transmisión estable.

Áreas de transmisión baja o transmisión inestable.

- Las áreas de transmisión alta se ubican en el África Subsahariana, donde estos países tienen una carga alta de infección malarica en mujeres embarazadas y, a pesar de la alta prevalencia de parasitemia y densidad parasitaria, estas mujeres son generalmente asintomáticas, ya que tienen considerables niveles de inmunidad, que las califica como semiinmunes; el cuadro clínico no es prominente y la mortalidad materna es baja. En estas áreas, el mayor efecto es: peso bajo al nacer y anemia materna⁽¹⁵⁻²⁴⁾. La contribución de la malaria durante el embarazo, según la OMS⁽¹⁸⁾, consiste en anemia materna, 2 a 15%; peso bajo al nacer, 8 a 14%; prematuridad, 8 a 36%; y, retardo del crecimiento intrauterino, 13 a 70%.
- En áreas de transmisión baja o inestable (caso de nuestro país), las mujeres en edad fértil tienen inmunidad pequeña o nula; en consecuencia, las mujeres embarazadas desarrollan la enfermedad en forma severa, con complicaciones del sistema nervioso central, ane-

mia, abortos, natimueertos y peso bajo al nacer. Otros efectos asociados con infección por malaria (*P. falciparum*) son: hipoglicemia, hiperpirexia, anemia hemolítica, edema pulmonar, malaria cerebral⁽¹⁸⁾.

MALARIA Y PARIDAD

Por diferentes estudios se ha demostrado una mayor incidencia de malaria gestacional en el primer embarazo, independientemente de la endemicidad de la zona^(14,16,25-31). Se atribuye este hecho a lo siguiente:

- La placenta de primigrávidas esta inmunológicamente virgen al parásito y para el desarrollo de una respuesta inmune requiere una exposición antigénica repetida.
- Las primigrávidas tienen niveles séricos de cortisol más elevados, presentando mayor inmunosupresión y,
- Los estrógenos disminuyen la respuesta inmune celular en la placenta y las primigrávidas producen más estrógenos placentarios que las múltiparas.

La paridad está relacionada también con las complicaciones del producto y la infección placentaria^(6,14,30); la mayor parasitemia durante el segundo trimestre se correlaciona con mayor presencia de síntomas clínicos, posiblemente por la mayor producción de gonadotropina coriónica en estas semanas, ya que al parecer actuaría como estimulante para la replicación del parásito^(6,32).

SUSCEPTIBILIDAD DE LA EMBARAZADA PARA MALARIA

La malaria es nociva para la madre y el feto. Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad sintomática que las mujeres adultas no embarazadas, debido a que la densidad parasitaria es mayor en

aquellas por un mayor estímulo para la replicación del parásito, agravándose esta situación en embarazadas adolescentes^(6,32-42).

CUADRO CLÍNICO

En la forma aguda, las manifestaciones clínicas en la gestante son similares a la sintomatología que se presenta cuando se afecta la mujer no embarazada, presentándose fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias. Los episodios febriles se suceden en forma periódica, transcurriendo entre ellos el tiempo que dura el ciclo asexual del *Plasmodium*. Entre estos episodios, la paciente suele estar asintomática. Otras manifestaciones inespecíficas que pueden presentarse son: malestar general, tos seca, dolor abdominal, náuseas, anorexia y vómitos. Al examen clínico, puede haber taquicardia, hepatoesplanomegalia e ictericia⁽¹⁶⁾.

En la forma crónica, en los casos no tratados de malaria por *Plasmodium vivax*, *ovale* o malaria, la fiebre, signos y síntomas en general se apaciguan. Meses o años después de la infección, las formas durmientes (hipnozoitos) pueden emerger desde el hígado y producir nuevas crisis⁽¹⁶⁾.

COMPLICACIONES DE LA MALARIA EN EL EMBARAZO

Las complicaciones de la malaria pueden afectar a la madre, al feto y al recién nacido.

En la madre pueden presentarse las siguientes complicaciones: anemia, hipoglicemia, malaria cerebral, malaria placentaria.

ANEMIA: Es la responsable de la mayor mortalidad materna en países subdesarrollados. Su asociación con la malaria es acentuada por la zona de residen-



cia y la paridad, observándose más en lugares con endemividad alta, con transmisión estable y en primigrávidas (5-7,18-20,22-24). La anemia severa (Hb < 7 g/dL) ha sido identificada como la mayor causa de muerte en la embarazada, al relacionarse con riesgo alto de producir falla cardíaca y choque (6,17). La anemia moderada (Hb 7 a 10 g/dL) se asocia a capacidad deficiente de tolerar las pérdidas sanguíneas producidas durante el parto (6).

En general, la anemia por malaria, se relaciona con aumento de la mortalidad del neonato, ya que ocasiona peso bajo al nacer (6,17). La patogénesis de la anemia por malaria gestacional se explica por:

- Hemólisis secundaria a liberación de merozoitos.
- Cambios oxidativos en los ácidos grasos insaturados de la membrana del eritrocito, produciendo su rigidez y disminución de la deformabilidad provocando finalmente hemólisis.
- Disminución de la eritropoyesis en la médula ósea secundaria a la infección.
- Disminución de la respuesta medular a la eritropoyetina (6).

A todo ello, se agrega la disminución en la reserva de folatos, ya bastante disminuida por el desarrollo de los tejidos fetales, y también debido a su utilización en la formación de masa eritrocitaria, para contrarrestar la hemólisis (6).

HIPOGLICEMIA

Es siete veces más frecuente en la gestante malárica en comparación con la mujer no embarazada (5,13,15,16), con sintomatología inespecífica, que incluye vértigo, visión borrosa, frialdad en las extremidades e hipotensión. En casos severos, se presentan convulsiones, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial

con malaria cerebral y eclampsia (6,17). La patogénesis se explica por:

- Aumento en la función de las células beta del páncreas, que incrementa la secreción de insulina.
- También, porque durante la infección por *Plasmodium*, la producción del factor de necrosis tumoral (FNT) disminuye la gluconeogénesis hepática y la concentración de lipoproteína lipasa, aumentando por este mecanismo la producción de insulina (6).
- La infección malárica, al parecer, estimula la liberación de insulina, para compensar los requerimientos de glucosa por parte del parásito (6,17).

MALARIA CEREBRAL

La malaria cerebral es una seria complicación de la infección por *Plasmodium falciparum* y es responsable de gran número de muertes en niños y en adultos no inmunes, entre ellos, madres gestantes; además, de una significativa proporción que sobrevive con daño neurológico permanente (43-46).

La malaria cerebral es un síndrome neurológico multifactorial, en el que se produce secuestro de hematíes parasitados en la microvasculatura cerebral, presencia de leucocitos, inflamación, apoptosis, plaquetas, secreción de citoquinas y fracaso angiogénico (47-50). El secuestro de hematíes parasitados en la microvasculatura cerebral produce isquemia, hemorragia pericapilar y desarrollo progresivo de edema cerebral (51-54).

Las manifestaciones clínicas son variadas, como alteración de la conciencia, psicosis orgánica, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y raramente hemiparesias o parálisis y movimientos anormales. El líquido cefalorraquídeo usualmente es normal, aunque puede haber pleocitosis. Las pacientes con

esta complicación deben ser tratadas con quinina endovenosa; los signos vitales deben ser monitorizados continuamente, así como la glicemia; la administración de soluciones hipertónicas de glucosa evita las consecuencias de la muy frecuente hipoglicemia observada en estos casos. Los esteroides no son efectivos y por el contrario pueden ocasionar sangramiento digestivo. El empleo de diuréticos osmóticos, como el manitol, para el manejo del edema cerebral agrava la obstrucción capilar producida por el secuestro de hematíes parasitados, razón por la cual su empleo está contraindicado (52-56).

En estudios realizados en diferentes centros asistenciales, se ha encontrado que la malaria cerebral predomina en mujeres jóvenes y en gestantes nulíparas y jóvenes, por lo que es necesario hacer el diagnóstico diferencial con eclampsia. También, se comunica que las complicaciones asociadas que predominan son la meningoencefalitis bacteriana y la neumonía nosocomial. Y los signos de mal pronóstico son: deterioro de la conciencia, convulsiones repetidas, oligoanuria, ictericia, coma profundo, siendo la letalidad elevada (43-45).

MALARIA CONGÉNITA

Se explica por el paso del parásito a través de la barrera placentaria, durante el embarazo o trabajo de parto; su frecuencia es 0,3 a 3,6% en hijos de mujeres con malaria gestacional, residentes en áreas de endemividad alta, y 10% en áreas de endemividad baja (57). El cuadro clínico es variable, presentándose desde casos asintomáticos en áreas de endemividad alta hasta casos similares a los causados por TORCH: irritabilidad, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia, en hijos de madres que residen en zonas de endemividad baja (57).



Como la malaria placentaria se presenta principalmente en áreas de endemicidad alta, donde la malaria congénita es de menor incidencia, se plantea las siguientes hipótesis:

- Una efectiva actividad fagocítica en la placenta infectada puede limitar la infección al lado materno exclusivamente.
- La inmunidad adquirida en forma pasiva por el feto podría contribuir a controlar la infección.
- Activación del sistema inmune fetal, por el paso de glóbulos rojos infectados desde la circulación materna^(6,51).

LAS CONSECUENCIAS EN EL FETO Y RECIÉN NACIDO

- Aborto: que puede ser causado por la hiperpirexia, cuando la malaria se presenta en el primer trimestre, porque se producirán prostaglandinas en exceso, sucediendo esto en gestantes que residen en zonas de baja endemicidad y transmisión baja o inestable (el caso de Perú). En gestantes con anemia severa que residen en zonas endémicas con transmisión alta o estable, el aborto se produciría por una disminución del aporte de oxígeno a través de la barrera placentaria^(6,17).
- Natimueertos: complicación de gestantes que residen en áreas de endemicidad baja y transmisión baja o inestable, por los mismos mecanismos que producen el aborto^(6,17).
- Peso bajo al nacer: es la complicación más frecuente, habiéndose encontrado una disminución media de 170 gramos del peso neonatal en hijos de madres con malaria, efecto que disminuye a medida que la paridad aumenta (6,30). Como factores

responsables de la disminución del peso fetal, se mencionan los siguientes:

- El secuestro placentario de glóbulos rojos infectados, que produce reducción del transporte de oxígeno y nutrientes, por engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto.
- Uso de los nutrientes por el parásito, para su desarrollo y replicación.
- Producción alta del factor de necrosis-tumoral (FNT), que influye en una menor captación de nutrientes por el feto.
- Disminución del riego sanguíneo placentario, ocasionado por los microinfartos⁽⁵⁵⁾.
- La anemia explica el peso bajo al nacer en áreas donde esta complicación es alta y el compromiso placentario también es alto: endemicidad alta y transmisión estable^(14,16,17).

MALARIA PLACENTARIA

De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan a los humanos, solo el *Plasmodium falciparum* puede escapar de la circulación periférica, por el fenómeno llamado secuestro. Este resulta de la citoadhesión del eritrocito infectado con *Plasmodium falciparum* a las células del sincitiotrofoblasto, principalmente por los estados maduros: trofozoitos y esquizontes⁽⁵⁸⁾. La citoadhesión tiene un rol clave en la patogénesis de las formas severas de la enfermedad⁽⁵⁹⁾, con dramáticos resultados cuando el secuestro masivo ocurre en la microvasculatura de órganos, como cerebro, pulmón y placenta⁽⁶⁸⁻⁶¹⁾. Muchos receptores sobre la superficie de las células endoteliales y del sincitiotrofoblasto han sido identificados como mediadores de la citoadhesión de los eritrocitos infectados^(62,63).

En el caso de las células del sincitiotrofoblasto, uno de los receptores para la citoadhesión es el condroitín sulfato gli-

cosaminoglicano (CSA)⁽⁶⁴⁾. Otro que ha sido propuesto es el ácido hialurónico, aunque algunos autores han cuestionado su rol en este fenómeno^(64,65). A su vez, el parásito codifica ligandos de superficie que se expresan en la membrana del eritrocito infectado, para hacer posible la citoadhesión, siendo el más estudiado la proteína-1 de la membrana del eritrocito infectado (PFEMP-1)⁽⁶⁶⁾.

La citoadhesión así producida ocasiona una respuesta inmunológica, que tratará de impedir el secuestro masivo, lo que se demuestra con la producción de factores inmunológicos proinflamatorios y antiinflamatorios. Por ejemplo, aumentan los niveles de TNF- α , IFN- γ e IL-1 β en sangre placentaria. También, la producción incrementada, por las células mononucleares del espacio intervelloso, de IL-10, que ejercería hipotéticamente el control sobre el efecto negativo de TNF- α , IFN- γ e IL-1 β (67-72).

En cuanto a la histopatología de la placenta infectada por malaria, ha sido estudiada por diferentes investigadores. Así, Bulmer, Colbs^(70,71) propusieron una clasificación de las placentas en cuatro categorías, dependiendo de la presencia y distribución de parásitos y pigmento malárico:

- Categoría 1: Infección activa
- Categoría 2: Infección activa - crónica.
- Categoría 3: Infección pasada crónica.
- Categoría 4: No infección.

Los aspectos estudiados fueron:

- Aspecto materno de la placenta: eritrocitos en el espacio intervelloso, monocitos en el espacio intervelloso, leucocitos polimorfonucleares en el espacio intervelloso, fibrina en el espacio intervelloso/ perivelloso y placa basal de fibrina.
- Aspecto fetal de la placenta: sincitio-



trofoblasto, estroma coriónico (incluyendo focos de necrosis fibrinoide), células de Hofbauer, eritrocitos en vasos fetales, monocitos en vasos fetales.

Esta clasificación propuesta considera la progresión de la infección malárica desde una reciente infección activa hasta una placenta con pigmento de hemozoina, indicando una infección crónica pasada. Igualmente, hicieron una correlación con los niveles de anticuerpos, como IgG e IgM. Los niveles de IgG no variaron significativamente entre las diferentes categorías de infección, en mujeres que procedían de áreas de transmisión alta. En cambio, la IgM tuvo un mejor correlato para gestantes expuestas a infección reciente y fue significativamente alta en las placentas parasitadas de las categorías 1 y 2.

Los cambios histológicos que se producen en la placenta y, sobre todo cuando la infección es en la primera mitad del embarazo, pueden alterar la invasión trofoblástica, produciendo cambios en el flujo útero placentario, similares a aquellos presentados en la preeclampsia/eclampsia, alteración que puede ser detectada por el ultrasonido Doppler, buscando la presencia o ausencia del *notch* diastólico⁽⁷²⁾.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen microscópico u otras pruebas de detección de parásitos constituyen un complemento importante de la observación clínica. Sin embargo, en áreas de transmisión alta y estable es frecuente la presencia de portadores asintomáticos de parásitos⁽⁷³⁾. Ya hemos mencionado anteriormente que, en el caso de secuestro placentario, el examen parasitológico en sangre periférica puede ser negativo. Es por ello que es necesario

recurrir a las pruebas de detección de parásitos, como las tiras reactivas y además las pruebas de PCR.

La norma técnica del Ministerio de Salud considera las siguientes pruebas, y que deben ser realizadas y supervisadas por la Red de Laboratorios MINSA:

- Prueba de gota gruesa.
- Pruebas inmunocromatográficas (tiras reactivas).
- PCR.

La determinación de la densidad parasitaria de los plasmodios se efectúa por el método de conteo por cruces y el cálculo de parásitos, por microlitro de sangre, determinándose la densidad parasitaria luego de examinar 100 campos. Todo número inferior a 40 parásitos en 100 campos deberá informarse con el número de parásitos encontrados en la lectura:

- +/2: 40 a 60 parásitos en 100 campos.
- +: 1 parásito por campo en 100 campos.
- ++: De 2 a 20 parásitos por campo en 100 campos.
- +++ : De 21 a 200 parásitos por campo en 100 campos.
- ++++ : Más de 200 parásitos por campo en 100 campos.

El método cuantitativo de conteo de parásitos por microlitro de sangre es empleado para el estudio *in vivo*, durante la evaluación de medicamentos utilizados en el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* y se efectuará en concordancia con las normas MINSA.

REGISTRO DE RESULTADOS DEL EXAMEN DE GOTA GRUESA

Para informar la especie de malaria identificada, se anota las iniciales siguientes:

- *Plasmodium vivax* : (V).
- *Plasmodium falciparum* : (F)
- *Plasmodium malariae* : (M).
- Infección mixta : (V/F o V/M), según sea el caso

En los casos de infección por *Plasmodium falciparum*, se informa la fase de desarrollo y densidad de los parásitos en la siguiente forma:

- F : Anillos solamente.
- Fg : Gametos solamente.
- F y Fg : Anillos y gametos.

La persistencia exclusiva de gametocitos de *Plasmodium falciparum* no denota resistencia a las drogas antimaláricas.

TRATAMIENTO DE LA GESTANTE MALÁRICA

En líneas generales, es necesario indicar que los esquemas de tratamiento de la malaria están normadas, aprobadas y supervisadas por el Ministerio de Salud, debiendo destacar que según la historia estos esquemas han evolucionado; así, en una primera etapa fue de monoterapia (1958-1994), luego etapa de terapia múltiple (1994-1997) y la actual es la etapa de terapia de combinación, desde el año 1998⁽⁷⁾.

Según la OMS⁽⁷³⁾, el objetivo del tratamiento en las áreas de transmisión intensa y estable, es la curación clínica, es decir, supresión de los signos y síntomas, pero no necesariamente de los parásitos. Por ello, se aplica tratamiento esquizonticida, pero no necesariamente gametocida.

En áreas de transmisión inestable (caso de nuestro país), el objetivo del tratamiento es la cura radical, pues rara vez se consigue la curación clínica, si no se elimina los parásitos. En algunas circunstancias, hay que reducir el reservorio de la infección, completando el tratamiento

**Tabla 3. Tratamiento de malaria por *Plasmodium falciparum* complicado en gestantes: segundo y tercer trimestre**

Medicamento	Vía	Número de días	Días		
			1°	2°	3°
Artesunato tab x 250 mg	Oral	3	1 tableta	1 tabletas	1 tabletas
Mefloquina tab x 250 mg	Oral	2	-----	3 tabletas	3 tableras

Fuente: referencia (1). N

Norma Técnica MINSA

La mefloquina es esquizotónica, inhibe la polimerasa del hemo ⁽¹⁾.

Este esquema, según la OMS, puede ser utilizado en el segundo y tercer trimestre de la gestación ⁽¹⁾ (Tabla 3).

En el primer trimestre, no se debe usar el esquema anterior y, según norma técnica del MINSA y de OMS, se debe administrar (Tabla 4):

- Quinina: tiene acción esquizotónica, actúa inhibiendo la polimerasa del hemo ⁽¹⁾.

- Clindamicina, durante 7 días; es un antibiótico cuya acción es inhibir la síntesis de proteínas ⁽¹⁾.

Las mujeres lactantes pueden recibir el mismo esquema de tratamiento.

En las mujeres gestantes de la región amazónica, donde hay resistencia a artesunato, se emplea lo siguiente: quinina y clindamicina, por 7 días.

MALARIA GRAVE (PLASMODIUM FALCIPARUM)

Como hemos señalado anteriormente, nuestro país es considerado como un área de transmisión baja o inestable,

tal como lo señalan diferentes estudios (18). Las mujeres gestantes residentes en estas áreas tienen riesgo alto de desarrollar malaria grave, en comparación con las mujeres no gestantes, debido a que no tienen inmunidad contra el parásito; mucho más riesgo hay en las mujeres nulíparas y jóvenes ^(6,14,30).

En la Tabla 5 se presenta los criterios que indican gravedad y, en la Tabla 6, los criterios de alarma para malaria grave.

Toda gestante que tenga una de estas manifestaciones clínicas debe ser referida a un hospital de mayor complejidad, para el manejo, que debe ser en equipo, ya que se la considera una emergencia médica.

Exponemos el manejo solo de las drogas antimaláricas; otras medidas corresponden al soporte especializado para estos casos.

- **Drogas de primera opción:** Dosis y administración.

Tabla 4. Tratamiento de gestantes con *Malaria falciparum*, no complicada, pero con resistencia a SP Y artesunato – nefloquina (incluye en general a gestantes d costa norte del Perú y región amazónica)

Horario	Medicamento	N° días	Días						
			1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
Mañana	Quinina tab x 300 mg	7	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab
	Clindamicina caps x 300 mg	5	-----	-----	2 caps				
Tarde	Quinina tab x 300 mg	7	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab
Noche	Quinina	7	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab	2 tab
	Clindamicina	5	-----	-----	2 caps				

Fuente: MINSA. Norma Técnica.



Tabla 5. Malaria grave: criterios

Criterios de gravedad	
Criterios	Definición
Postración	Debilidad marcada.
Compromiso de conciencia	Escala de Glasgow, puntaje menor de 14
Convulsiones generalizadas	≥ 1 convulsión en 24 horas.
Dificultad respiratoria	Edema agudo pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
Insuficiencia renal aguda	Diuresis < 0,5 mL/kg/h o creatinina > 3 mg/dL
Hipoglicemia	Glicemia < 60 mg/dL
Anemia aguda severa	Hematocrito < 21% Hemoglobina < 7,0% g/dL
Hiperparasitemia	4+ (> 100 000 parásitos/mL) > 5% de GR con formas asexuadas
Hemoglobinuria malárica	Orina pardo oscura o rojiza, proteinuria
Ictericia	Bilirrubina total > 3 g/dL (clínica)
Hipotensión	Presión arterial sistólica < 70 mmHg
Hiperpirexia	Temperatura corporal axilar > 39°C, persistente
Trastorno de coagulación	Recuerdo plaquetario < 50 000/mL Sangrado espontáneo
Acidosis	pH < 7,25 o Bicarbonato < 15 mEq/L

Fuente: MINSa. Norma Técnica.

Artesunato:

Primera dosis : 2,4 mg/kg de peso, al ingreso de la gestante (EV).

Segunda dosis : 2,4 mg/kg de peso, 12 horas después de aplicada la primera dosis (EV)

Tercera dosis : 2,4 mg/kg de peso,

después de 24 horas de la segunda dosis (EV).

Si no es posible usar la vía oral, se puede mantener la dosis de 2,4 mg/kg de peso, EV, cada 24 horas.

De recuperar la vía oral, administrar en dosis de 4 mg/kg de peso hasta

Tabla 6. Criterios de alarma para malaria grave

<ul style="list-style-type: none"> ● Vómitos frecuentes. ● Deshidratación. ● Polipnea. ● Falta de respuesta al tratamiento, luego de 48 horas de iniciado.
--

Fuente: MINSa. Norma Técnica.

completar los 3 días de tratamiento, incluidos los días de administración parenteral.

Segunda opción:

Quinina: Administrar 20 mg/kg de quinina diluido en dextrosa 5%, a razón de 10 mL/kg de peso corporal (o 500 mL para la gestante, como volumen total), indicada en infusión continua, durante 4 horas (40 gotas/minuto). Esta es la dosis de carga.

Para la dosis de mantenimiento, se considera quinina 10 mg/kg de peso, diluida en dextrosa 5%, en infusión continua, durante 4 horas y cada 8 horas. Luego de 48 horas de administración, reducir la dosis a 7 mg/kg; y, a partir de las 72 horas, instalar la administración por vía oral, según evaluación clínica.

Clindamicina: en dosis de 10 mg/kg, diluida en 50 mL de dextrosa al 5%; administrar en infusión durante 20 a 30 minutos, cada 12 horas, desde el inicio del tratamiento.

Como apoyo al equipo, el médico ginecoobstetra desempeñará un rol fundamental en la evaluación integral obstétrica, que comprende la evaluación materna y del producto, para lo cual hará uso del soporte clínico y tecnológico disponible.

PRESENTACIÓN DE LOS ANITIMALÁRICOS RECOMENDADOS

Cloroquina : Se presenta en tabletas que contienen 100 mg o 150 mg de cloroquina base, como fosfato o sulfato.

- Mefloquina : Se presenta en tabletas que contienen 250 mg.

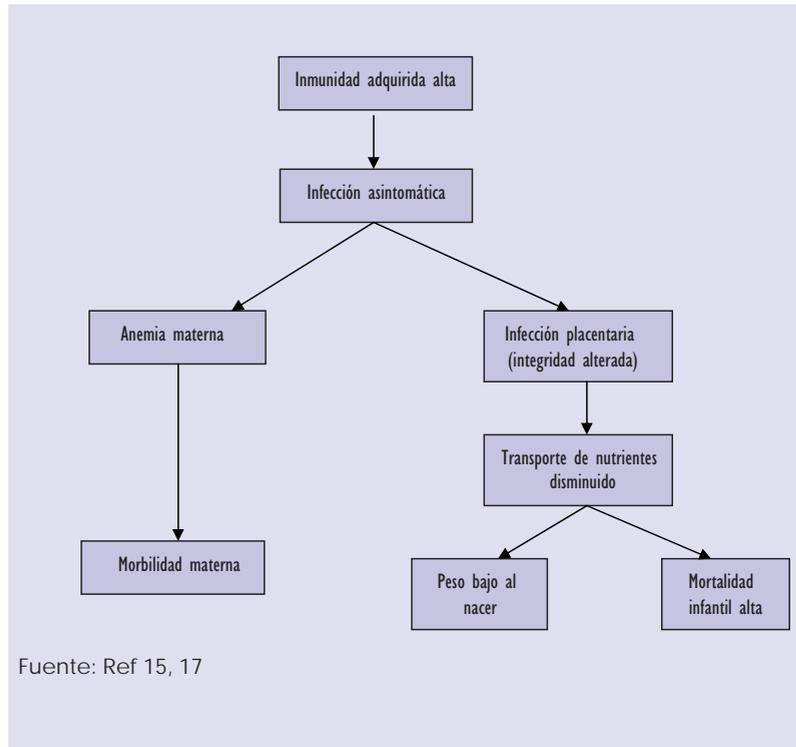


Figura 1. Efectos adversos de la malaria durante el embarazo; áreas de transmisión alta o estable

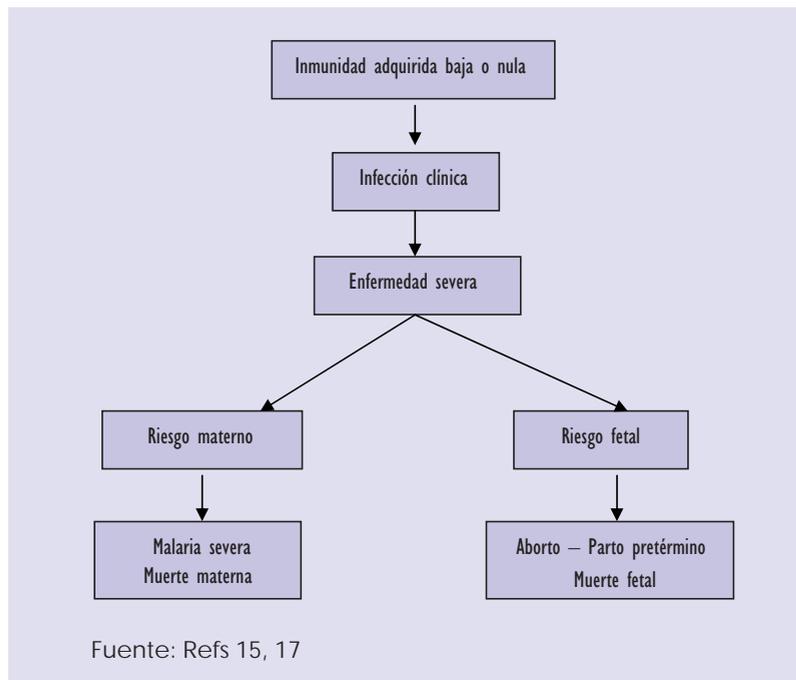


Figura 2. Efectos adversos de la malaria durante el embarazo: áreas de transmisión baja e inestable

- Artesunato : Se presenta en tabletas que contienen 50 mg o 200 mg de artesunato sódico.

Ampolla IM o EV, que contiene 60 mg de ácido artesúnic anhidro, con una segunda ampolla de bicarbonato sódico, en solución al 5%.

- Quina : Se presenta en tabletas de 300 mg y ampollas de 2 mL conteniendo 300 g/mL (total 600 mg por ampolla); la vía de preferencia es la endovenosa.

- Clindamicina : Se presenta en cápsulas conteniendo 75 mg, 150 mg o 300 mg de clindamicina base y en ampollas de 150 mg y ampollas pediátricas de 75 mg.

RECOMENDACIONES

Siendo la reducción de la malaria uno de los objetivos de desarrollo del milenio, es necesario que nuestro país y región adopten medidas necesarias para prevenir y hacer frente a las posibles epidemias; entre éstas se sugiere:

- Formar grupos consultivos de expertos en salud pública, salud materna y reproductiva, así como establecer alianzas con instituciones no gubernamentales y universidades, para la implementación de programas eficaces contra la malaria.
- Fortalecer la capacidad de los servicios de salud reproductiva, para contribuir en el éxito de las intervenciones durante el control prenatal.
- Desarrollar programas de información, educación y comunicación efectivas.
- Capacitar al personal auxiliar, técnico y profesional de salud, para la lucha contra la malaria.
- Promover la investigación en malaria.



- f) Asegurar el abastecimiento de drogas antimaláricas.
- g) Fortalecer la descentralización de los servicios y la atención primaria de la salud.

AGRADECIMIENTOS

A la ONG Médano Blanco, por su colaboración en la búsqueda, obtención de fuentes bibliográficas y apoyo secretarial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Who. Guidelines for the treatment of malaria. Switzerland, 2006.
- Trigg PI, Kondrachine AV. Malaria control in the 1990s. Bulletin of the WHO. 1996;76(1):11-6.
- Quintana JI. Malaria: Características generales y situación actual en Cuba y las Américas. Reporte de Vigilancia. 2001;6(3):1028-4338.
- WHO. Malaria control today. Switzerland. 2005.
- Carter R, Mendis K. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev. 2002;5:64-94.
- Piñeros JG, Blairs S. Malaria y embarazo. Infectol. 2002;6(3):168-76.
- 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 Salud Pública. 2003;20(3).
- MINSAP. Malaria: Prevalencia y riesgo por regiones. Unidad de análisis, tendencias en salud. La Habana-Cuba. 1997.
- Neyra J. Apuntes para la historia de la medicina. Universidad Ricardo Palma. Lima: Editorial Universitaria. 2006.
- Avendaño L. La epidemia de Moyobamba. La Crónica Médica N° 61. 1989.
- Eyzaguirre R. Las epidemias en Lima en el siglo XIX. La Crónica Médica. 1907.
- Pérez R. Historia de la campaña antipalúdica en Lares, la convención. Tesis de Bachiller. UNMSM. 1938.
- Mattel A, Caligaris S, Castelli F, Caros G. The placenta and malaria. Ann Trop Med Parasitol. 1997;91(7):803-10.
- Blair S. Malaria en la mujer embarazada. Tópicos de infectología. Dpto. de Microbiología y Parasitología. Universidad de Antioquia. 1997:245-55.
- Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol. 1997;24(1):1-21.
- Paya RC. Paludismo y gestación. Ginecol Obstet Clínica. 2004;5(4):204-10.
- Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. Parasitol Today. 1995;11(5):178-83.
- WHO. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African Region. Brazzaville. 2004.
- Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria endemic areas. Am J Trop Med Hygiene. 2001;64(1-2 Suppl):28-35.
- Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Roberts JM, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. Am J Trop Med Hygiene. 1996;55(1 Suppl):2-7.
- Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Apon-te JJ, Kahigwa E, Font F, Alonso PL. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. J Infect Dis. 2000;181(5):1740-5.
- Luxemburger C, McGready R, Khan A, Morison L, Cho T, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, Nosten F. Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. Am J Epidemiol. 2001;154(5):459-65.
- Shulman CE, Dorman EK, Bulmer JN. Malaria as a cause of severe anaemia in pregnancy. Lancet. 2002;360(9331):494.
- Whitty CJ, Edmonds S, Mutabingwa TK. Malaria in pregnancy. BJOG. 2005;112(9):1189-95.
- Hammerich A, Campbell OM, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality-experiences from Rwanda. Trop Med Int Health. 2002;7(7):573-6.
- Worral E, Basu S, Hanson K. Is malaria a disease of poverty? A review of the literature. Trop Med Int Health. 2005;10(10):1047-59.
- Shulman 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.
- Narasimhan V, Attaran A. Roll back malaria? The scarcity of international aid for malaria control. Malar J. 2003;2:8.
- Wort U, Hastings I, Mutibingwa, Brabin B. The impact of endemic and epidemic malaria on the risk of stillbirth in two areas of Tanzania with different malaria transmission patterns. Malar J. 2006;5:89.
- McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. Am J Trop Med Hyg. 1984;33(4):517-25.
- Diagne N, Rogler C, Gisse B, Trape JF. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997;91:166-70.
- Rohrig G, Maier WA, Seitz HM. Grow-stimulating influence of human chorionic gonadotropin on *Plasmodium falciparum* in vitro. Zentralbl-Bacteriol. 1999;289(1):89-99.
- Rogerson S, Mwapasa V, Meshuick S. Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(suppl6):14-22.
- Walker-Abbey A, Djokam RR, Erio A, Leke RF, et al. Malaria in pregnant Cameroonian women: the effect of age and gravity on submicroscopic and mixed species infections and multiple parasite genotypes. Am J Trop Med Hyg. 2005;72(3):229-35.
- Saute F, Menendez C, Mayor A, Apon-te J, Gomez-Olive X, Dgedge M, Alonso P. Malaria in pregnancy in rural Mozambique: the role of parity, sub-microscopic and multiple *Plasmodium falciparum* infections. Trop Med Int Health. 2002;7:19-28.
- Schleiermacher D, Rogier C, Spiegel A, Tall A, Trape JF, Mercereau-Pujalon O. Increased multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections and skewed distribution of individual msp1 and msp2 alleles during pregnancy in Ndiop, a Senegalese village with seasonal, mesoendemic malaria. Am J Trop Hyg. 2001;64:303-9.
- Brabin B, Rogerson S. The epidemiology and outcomes of maternal malaria. En: Daffy PE, Fried M, eds. Malaria in pregnancy deadly parasite, susceptible host. London and New York: Taylor and Francis. 2001:27-52.
- Rogerson S, van den Broek NR, Chaluluka E, Qongwane C, Mhango CG, Molyneux ME. Malaria and anemia in antenatal women in Blantyre, Malawi: a twelve month survey. Am J Trop Med Hyg. 2000;62(3):335-40.
- Dicko A, Mantel C, Thera MA, Doumbia S, Di-allo M, Diakité M, et al. Risk factors for malaria infection and anemia for pregnant women in the sahel area of Bandiagara, Mali. Acta Trop. 2003;89(1):17-23.
- Trape J, Rogier C. Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. Parasitol Today. 1996;12:236-40.
- Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(2 Suppl):41-54.
- Brabin BJ, Romagosa X, Abdelgail S, Menéndez C, Verhoeff FH, McGready R, Fletcher KA, Owens S, D'Alessandro U, Nosten F, Fischer PR, Ordi J. The sick placenta—the role of malaria. Placenta. 2004;25(5):359-78.
- Amante FH, Stanley AC, Randall LM, et al. A role for natural regulatory T cells in the pathogenesis of experimental cerebral malaria. Am J Pathol. 2007;171(2):548-59.
- Snow RW, Trape JF, Marsh K. The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. Trends Parasitol. 2001;17:593-7.
- Mung'ala-Odera V, Snow RW, Newton CR. The burden of the neurocognitive impairment associated in sub-Saharan Africa. Am J Trop Med Hyg. 2004;71:64-70.
- Carter JA, Ross AJ, Neville BG, Obiero E, Katana K, Mung'ala-Odera V, Less JA, Newton CR. Developmental impairments following severe *Falciparum malaria* in children. Trop Med Int Health. 2005;10(1):3-10.
- Armah H, Dodoo AK, Wiredu EK, Stiles JK, Adjei AA, Gyasi RK, Tetey Y. High-level cerebellar expression of cytokines and adhesion molecules in fatal paediatric, cerebral malaria. Am J Trop Med Parasitol. 2005;99(7):629-47.
- Hunt NH, Golense J, Chang-Ling T, Parekh S, Rae C, Potter S, Medina IM, Miu J, Ball HJ. Immunopathogenesis of cerebral malaria. Int J Parasitol. 2006;36(5):569-82.
- Pino P, Vouldoukis I, Kolb JP, Mahmoudi N, et al. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte adhesion induces caspase activation and apoptosis in human endothelial cells. J Infect Dis. 2003;187(8):1283-90.
- Jain V, Armah HB, Tongren JE, Ned RM, et al. Plasma IP-10 apoptotic and angiogenic factors associated with cerebral malaria in India. Malar J. 2008;7:83.
- Paddron A, Talledo L. Mortalidad por malaria cerebral en poblaciones civiles y militares en la República de Angola. Rev Cub Militar. 2001;30(supl):13-9.
- Kakilaya BS. Malaria website last update. Central nervous system involved in *Plasmodium falciparum malaria*. 2005.



53. Conde C, Ferrer I, Sainz M, Ferrer M. Comportamiento clínico epidemiológico de la malaria cerebral en la unidad de cuidados intensivos. *Arch Med Camagüey*. 2007;11(6):1025-32.
54. Matteelli A, Donato F, Shein A, Muchi JA, Leopardi O, Astori L, Carosi G. Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88(5):475-83.
55. Menendez C, Flenning A, Alonso P. Malaria-related anaemia. *Parasitol Today*. 2000;16(11):469-76.
56. Clark I, et al. The biological basis of malarial disease. *Int J Parasitol*. 1997;27(10):1237-49.
57. Orozco R. Malaria congénita. *Tópicos de Infectología*. Universidad de Antioquia, 1997.
58. Pouvelle B, et al. Cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* ring-stage-infected erythrocytes. *Nat Med*. 2000;6:1264-8.
59. Chitnis, C Sinnis P, Miller L. The sporozoite, the merozoite and the infected red cell: parasite ligands and host receptors. En: Wahlgren M, Perelman P (ed). *Malaria: Molecular and Clinical aspects*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academia Publishers. 1999;249-85.
60. MacPherson GG, Warrell MJ, White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol*. 1995;119(3):385-401.
61. Patnaik JK, Das BS, Mishra SK, Mohanty S, Satpathy SK, Mohanty D. Vascular clogging, mononuclear cell margination, and enhanced vascular permeability in the pathogenesis of human cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;51(2):642-7.
62. Chen Q, Schlichterle M, Wahlgren M. Molecular aspects of severe malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):439-50.
63. Pouwelle B, et al. Neural cell adhesion molecule, a new cytoadhesion receptor for *Plasmodium falciparum* - infected erythrocytes capable of aggregation. *Infect Immunity*. 2007: 3516-22.
64. Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science*. 1996, 272: 1502-4.
65. Muthusamy A, et al. Chondroitin sulfate proteoglycan but not hyaluronic acid is the receptor for the adherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in human placenta and infected red blood cell adherence up regulates the receptor expression. *Am J Pathol*. 2007;170:1989-2000.
66. Baruch, et al. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP-1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell*. 1995;82:77-87.
67. Lucchi N, Peterson D, Moore J. Immunologic activation of human syncytiotrophoblast by *Plasmodium falciparum*. *Malar J*. 2008;7:42.
68. Fried M, Muga R, Musore A, Duffy P. Malaria elicits type I cytokines in the human placenta: INF-gamma and TNF- α associated with pregnancy outcomes. *J Immunol*. 1998;160:2523-30.
69. Moore J, Nahlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. I Elevated production of interferon-gamma by placental blood mononuclear cells is associated with protection in an area with high transmission of malaria. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1218-25.
70. Bulmer J, et al. Placental malaria. I. Pathological classification. *Histopathology*. 1993;22:211-8.
71. Bulmer J, et al. Placental malaria. II. A semi-quantitative investigation of the pathological features. *Histopathology*. 1993;22:219-25.
72. Dorman E, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by *Falciparum malaria*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:165-70.
73. OMS. Informe de comité de expertos en paludismo. 20º informe. Ginebra, 2000.