

Epidemiología de la malaria durante el embarazo

Juan Gabriel Piñeros Jiménez*

RESUMEN

La malaria durante el embarazo es un grave problema de salud materno-infantil. Anualmente, en el mundo se reportan alrededor de 24 millones de casos de malaria en embarazadas, quienes son reconocidas como un grupo de alta susceptibilidad y vulnerabilidad frente a esta infección, debido a las adaptaciones de tipo inmunológicas ocurridas durante la gestación y a la realidad social en que vive la gestante. Tradicionalmente, el estudio de la malaria durante el embarazo se ha centrado en dilucidar la presentación clínica en cada uno de los contextos epidemiológicos en donde esta se presenta y en los aspectos biomédicos con que se asocia. Algunos pocos han explorado la relación de la realidad social y cultural con este problema. La presente revisión tiene como fin, describir la epidemiología de la malaria durante el embarazo incluyendo los aspectos biomédicos y sociales asociados a ella, para permitir una reflexión más compleja de este problema de salud. (MÉD.UIS. 2008;21(3):142-57).

Palabras claves: Malaria durante el embarazo. Epidemiología. Aspectos sociales. Aspectos biomédicos.

INTRODUCCIÓN

Los eventos adversos ocurridos durante el embarazo y el parto están entre las primeras causas de muerte y discapacidad de las mujeres en edad reproductiva. Se calcula que aproximadamente 40% de las embarazadas del mundo sufren alguna enfermedad durante el embarazo, de las cuales 529 000 mueren anualmente y que una entre 30 a 50 presenta algún tipo de secuela^{1,2}. Además, se estima que del 30 al 40% de la mortalidad infantil se asocia

a un cuidado precario de las maternas, y que 8 millones de muertes neonatales y mortinatos anuales, así como, el 20% de la carga de morbilidad de los menores de 5 años, se asocian con eventos ocurridos en el embarazo o el parto. Esto evidencia la estrecha relación entre la salud materna y la salud infantil¹.

Este panorama epidemiológico es explicado por aspectos biomédicos y de acceso a servicios de salud de la embarazada y también por las características sociales, económicas, culturales y eco-epidemiológicas del espacio donde se presenta el binomio materno-fetal; observándose un incremento en los efectos adversos materno-infantiles en las zonas donde la malaria es prevalente.

La malaria es uno de los mayores problemas de salud pública del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 40 % de las personas del mundo habitan en zonas con algún grado de transmisión de su agente infeccioso, *Plasmodium sp*³. Anualmente

*MD candidato a PhD en Salud Pública. Miembro del Grupo Malaria. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Correspondencia: Dr Piñeros. Cl 62 No 52-59. laboratorio 610-611. Grupo Malaria Universidad de Antioquia. Sede de Investigación Universitaria. Medellín. Colombia. AA 1226. Teléfono/Fax: (574) 210-6487. e-mail: malaria@quimbaya.udea.edu.co

Artículo recibido el 10 de julio de 2008 y aceptado para publicación el 19 de noviembre de 2008

de los 300 a 500 millones de casos de malaria reportados en el mundo 24 millones son en mujeres embarazadas⁴.

Las embarazadas son reconocidas como un grupo con alta susceptibilidad y vulnerabilidad para malaria, debido tanto a las adaptaciones inmunológicas ocurridas para lograr la tolerancia a los tejidos fetales y placentarios⁵, como por el contexto histórico-social propio de las zonas maláricas, cuya dinámica expone con mayor frecuencia a ciertas maternas a las fuentes de transmisión y a los peligros derivados de la enfermedad. La articulación de estas realidades permite entender la complejidad de la Malaria Durante el Embarazo (MDE)².

La gran mayoría de la investigación sobre MDE, ha sido enfocada en dilucidar la presentación clínica de la enfermedad en cada uno de los distintos contextos eco-epidemiológicos donde se presenta, así como en buscar los aspectos de tipo biomédico que aumentan la posibilidad de infección y enfermedad en la gestante en cada uno de ellos. Pocos han explorado la relación que tienen algunos elementos de la realidad social y cultural con este problema, en especial la forma en que ciertos aspectos que reflejan las desigualdades sociales de los individuos, se relacionan con la distribución, frecuencia y gravedad de la enfermedad.

La presente revisión tiene como objetivo hacer una descripción de la epidemiología de MDE y de algunos aspectos biomédicos y sociales asociados a ella como las características de endemia y transmisión de la zona malárica, la especie parasitaria, la relación entre gestantes y *Anopheles* sp, la edad de la materna, las infecciones concomitantes, la pobreza, la equidad de género, la condición y calidad de vida, la cultura, entre otros, con el fin de permitir una reflexión más compleja de este problema de salud.

DEFINICIONES

Tres entidades diferentes conforman el complejo malaria-gestante⁶.

Malaria gestacional: Presencia en la materna de síntomas de enfermedad como fiebre,

escalofrío, cefalea, sudoración y otros, acompañados de *Plasmodium* sp en sangre periférica y/o placenta. Infección asintomática materna por *Plasmodium* sp: presencia en sangre periférica de *Plasmodium* sp, en ausencia de síntomas. Infección placentaria por *Plasmodium* sp: materna asintomática, y con sangre periférica negativa para *Plasmodium* sp, presenta parásitos en la placenta, o al menos, depósitos de pigmento malárico en leucocitos placentarios y/o en la matriz extracelular placentaria. Cada una de ellas se presenta con diferente frecuencia de acuerdo a la endemia de la zona malárica, la edad y paridad de la gestante.

FRECUENCIA DE LA MALARIA DURANTE EL EMBARAZO

Aproximadamente 24 millones de embarazadas sufren de malaria cada año en el mundo. Se considera que la infección palúdica en zonas endémicas explica entre 3-15% de la anemia, 8-14% del Bajo Peso al Nacer (BPN) y 3-8% de la mortalidad infantil, y se estima que entre 75 000 y 200 000 casos de mortalidad infantil anual se asocian con ella⁶. La tasa de mortalidad perinatal causada por malaria en los países africanos se calcula entre 25-80 por 1000 nacidos vivos por año⁷.

Diversas complicaciones se presentan en la gestante, el curso del embarazo y el neonato con más frecuencia y mayor intensidad cuando la gestante sufre malaria. La anemia es la complicación más frecuente y es responsable de casi el 50% de las complicaciones en las gestantes maláricas de zonas malaricas de intensa y estable transmisión⁸. El paludismo gestacional puede resultar en abortos, mortinatos e infección congénita. La infección placentaria y la anemia se relacionan con una mayor posibilidad de Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y prematuridad, así como una frecuencia dos veces mayor de mortinatos⁹. La malaria es clínicamente diferente y más grave en la gestante que en la no embarazada. En la embarazada tiene una frecuencia tres veces mayor de complicaciones como malaria cerebral, hipoglicemia,

síndrome de dificultad respiratoria y anemia hemolítica¹⁰.

En Latinoamérica es relativamente poco lo que se sabe acerca de la MDE. En una búsqueda de literatura realizada en las bases de datos electrónicas Pubmed y Lilacs en Mayo de 2008 usando las palabras claves en español (inglés), embarazo (pregnancy), malaria o paludismo (malaria), Plasmodium, Latinoamérica, (Latin America) y sus combinaciones, mostró dieciséis publicaciones de diferente tipo sobre el tema, de las cuales cuatro correspondieron a revisiones de tema, seis a reportes de caso, cinco a estudios descriptivos y un reporte preliminar de resultados. Los estudios descriptivos se enfocaron en las consecuencias clínicas de la malaria. Entre los hallazgos de estos estudios se destaca la mayor frecuencia de casos de malaria gestacional debido al *Plasmodium vivax*, 68% de los casos, con excepción de un estudio brasileño realizado durante un brote epidémico donde *Plasmodium falciparum* fue responsable del 85,6% y un estudio peruano donde esta especie estuvo en el 52% de los casos. Además se encontró alta frecuencia de complicaciones maláricas, entre el 4 y el 30% de las gestantes y la principal complicación fue anemia grave, del 62 a 96%, seguida de insuficiencia renal aguda 12 a 25%, hipoglicemia 3 a 12,5%, malaria cerebral 0 a 10,3%, edema pulmonar agudo 0 a 6,9% y coagulación intravascular diseminada 0 a 3,4%. Se resalta la frecuencia de complicaciones en infecciones por *P. vivax*, 12 a 37,5%, que en la literatura mundial son consideradas como infrecuentes. Así mismo, hubo complicaciones tanto sobre el producto como el curso del embarazo reportándose parto prematuro entre el 8 y el 29,4% de los casos, abortos entre 0 a 33% y BPN 11,3 a 17%, amenaza de parto en 0 a 6,5% y un caso infección congénita 0,3% por *P. vivax*¹¹⁻¹⁵.

En Colombia se cuenta con datos de un reporte de 40 casos de maternas hospitalizadas por malaria en el bajo cauca antioqueño durante el periodo de 1992 a 1996; un estudio sobre malaria congénita realizado en el hospital local del municipio de Turbo en el año 1982 donde se halló una proporción de malaria en el 9% de

las gestantes que asistieron al hospital durante un año y un estudio realizado en una institución de salud de segundo nivel ubicada en el Pacífico Nariñense donde encontraron algún criterio de malaria grave y complicada en el 50% (6/12) de las gestantes hospitalizadas por esta razón, en el año 2001¹⁶⁻¹⁸.

Para lograr cuantificar con mayor certeza la magnitud del problema de MDE es necesario tener en cuenta el poder de las técnicas utilizadas en el diagnóstico de caso, ya que debido a la complejidad de la infección materna, sus diferentes localizaciones (sanguínea o placentaria, combinadas o exclusivas) y los distintos grados de parasitemia este puede cambiar.

Pruebas diagnósticas como la gota gruesa y el extendido de sangre periférica tiene una sensibilidad baja para detectar parasitemias muy bajas (<1000 parásitos/ μ L de sangre), así como, cuando se trata de infecciones con localización placentaria exclusiva. Esto puede hacer pensar que los estudios realizados usando únicamente estas técnicas subestiman la magnitud de esta entidad, al no lograr identificar estos casos¹⁹. Mockenhaupt en 2006 comparó tres pruebas diagnósticas en sangre periférica para malaria entre embarazadas de Ghana en el momento del parto. Mientras 19% de las muestras de sangre periférica fueron positivas por microscopía convencional (evaluación óptica de extendidos), 34% lo fueron para una prueba de inmunocromatografía (ICT Pf/Pv) y 53% para la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, del inglés Polimerase Chain Reaction). Igualmente, se encontró que 35%, 41% y 59% de las muestras de sangre placentaria fueron positivas en cada prueba, respectivamente²⁰.

Así mismo, como lo muestra un estudio realizado por Pearkh y colaboradores en la amazonía peruana, deben considerarse el diseño metodológico utilizado. A diferencia de los estudios realizados en otras zonas maláricas, estos autores encontraron que las gestantes de esta región del Perú tuvieron una prevalencia de malaria aproximadamente tres veces más baja que la población general, 7,5% en el año

2004 y 6,6% en el 2005, frente a 20,6% y 22,4% respectivamente. Estos resultados pudieron deberse, según los autores, a la metodología empleada en la recolección de los datos, la cual se basó en una vigilancia pasiva del evento, la cual sólo permitía identificar las gestantes con infecciones sintomáticas y sanguíneas, dejando por fuera los casos asintomáticos y las infecciones placentarias²¹.

ASPECTOS BIOMÉDICOS RELACIONADOS CON LA MDE

ENDEMIAS Y TRANSMISIÓN DE LA ZONA MALÁRICA

La endemia y transmisión de la malaria en las distintas zonas donde reside la gestante influyen en la frecuencia, presentación clínica y complicaciones durante el embarazo. La endemia de malaria se clasifica de acuerdo a su incidencia en el tiempo en hipo-endémica si se reporta menos de un caso por cada 1000 habitantes expuestos al año, meso-endémica entre 1 y 9,9 casos por 1000 habitantes expuestos e hiper-endémica 10 o más casos por 1000 habitantes expuestos¹⁰. La transmisión del parásito, es decir, la posibilidad de inoculación vectorial del agente se divide en: estable si hay una tasa de inoculación mayor de 10 picaduras infectivas hombre/año, e inestable, menos de una picadura infectiva hombre/año²².

En los extremos de esta caracterización de la zona malárica se encuentra el África subsahariana, con una endemia alta y una transmisión estable y Latinoamérica, con una endemia baja y una transmisión inestable, aclarando que al interior de cada región o país la malaria se circunscribe a ciertos espacios específicos²³.

Zonas de endemia alta

En 2001 Steketee y colaboradores analizaron los diferentes estudios realizados sobre la enfermedad entre 1985 y 2000 en zonas de endemia alta reportaron una frecuencia media de 27,8% entre las gestantes⁴. Allí la MDE fue más frecuente en primigrávidas, tuvo parasitemias más altas en comparación con la

no gestante y mayor frecuencia de infecciones placentarias, con o sin síntomas de la enfermedad⁵. En Gabón Bouyou-Akotet y colaboradores en 2003, reportaron gota gruesa positiva en 64% de primigestantes y en 40% de secundigestantes durante el control prenatal realizado en una institución de salud²⁴.

Así mismo se presenta una alta frecuencia de anemia asociada a MDE, según Verhoeff y colaboradores en un estudio de 1999 entre 5 y 10% de anemia grave en gestantes residentes de África subsahariana²⁵. En 2007 una revisión sistemática de Desai y colaboradores estimó que la proporción atribuible de anemia grave a malaria, en mujeres de todas las paridades, era de 26%, luego de controlar en el análisis otras entidades responsables de anemia que podrían inducir a confusión tales como parasitosis intestinal y desnutrición⁵. Por otro lado, Guyatt y colaboradores en 2001 calcularon que uno de cada cuatro casos de anemia grave en la gestación podría evitarse con una adecuada prevención de malaria²⁶. Un metanálisis publicado en Cochrane en 2006 sobre quimioprofilaxis y uso de tratamientos preventivos intermitentes en el embarazo, sugirió que dichas estrategias de prevención pueden reducir la frecuencia de anemia grave hasta en un 38% (IC 95%: 22 – 50%)²⁷.

El BPN es el principal efecto de la MDE en estas zonas y es importante debido a que se relaciona con una alta mortalidad infantil. Según Steketee y colaboradores en 2001, en África subsahariana del 8 al 14% de los casos de BPN, del 8 al 36% de partos pretérmino y del 13 al 70% de RCIU, son atribuibles a malaria⁴. El BPN se presenta entre dos y siete veces más en primigestantes que en multigestantes²⁹. Según Garner y Gulmezoglu, las estrategias de prevención farmacológicas pueden disminuir la frecuencia de BPN en aproximadamente un 43%²⁷. En todo el continente africano se calcula que entre 3 y 17 casos por 1000 nacidos vivos de BPN son atribuibles a malaria²⁸.

La malaria aumenta la posibilidad de muerte materna, mortinatos y muerte perinatal. Una revisión reciente de la mortalidad materna en

el mundo encontró que malaria era una de las causas indirectas más importantes de muerte materna en zonas de alta endemia²⁸. Datos presentados por Desai en 2007 le imputan del 0,5% al 23% de la muerte materna según estudios hospitalarios y del 2,9% al 17,6% según estudios de base comunitaria⁵. En cuanto a los mortinatos y la mortalidad infantil, un modelo estadístico ha calculado que aproximadamente 100 000 de los casos anuales de muerte infantil son debidos al BPN ocasionado por esta entidad⁴. Un estudio retrospectivo de Tanzania publicado en 2006 informó una prevalencia de mortinatos de 4,8% en una zona de alta endemia, que fue estadísticamente mayor que la observada en una zona de endemia baja 2,4%³¹. La infección placentaria por *P. falciparum* se asocia con un probabilidad cuatro veces mayor de mortinatos³².

Zonas de endemia baja

En zonas de baja endemia los casos de MDE se distribuyen de manera distinta y tiene una presentación clínica e impactos distintos. Desai y colaboradores en 2007, analizaron los estudios hechos en zonas de endemia baja y encontraron prevalencias medias de parasitemia periférica y de parasitemias placentaria de 13,7 y 6,7%, respectivamente, para las gestantes de países africanos con este perfil endémico. Para países del sudeste asiático y Oceanía informaron prevalencias de infección sanguínea de 6,2 % y de infección placentaria de 9,6%⁵.

En estas zonas no se observa un claro predominio de casos en primigestantes, y estos pueden presentarse con frecuencias aproximadamente similares entre gestantes de distintas paridades⁹. Un estudio realizado por Adam y colaboradores en una zona africana con características de endemia baja entre 2003 y 2004 no mostró asociación de la paridad con la MDE³². La gestante en estas zonas presenta con mayor frecuencia la enfermedad palúdica y tiene una probabilidad tres veces mayor de presentar complicaciones maláricas, tales como malaria cerebral, hipoglicemia y síndrome de dificultad respiratoria³³. En 2001 Luxemburger y colaboradores analizaron la clínica de MDE en zonas hipo y meso-

endémicas y encontraron que el 59% de los episodios se acompañaron de síntomas clásicos de malaria y que el 17% de anemia en la gestante era atribuible a ésta³⁴. Un estudio en Tailandia reportó 1,7% de muertes maternas anuales atribuibles a la malaria³, mientras Brabin, citado por Desai en 2007, estimó en regiones africanas hipo-endémicas una frecuencia entre 0,6 y 12,5%⁵.

Los efectos de la MDE sobre el curso del embarazo y el neonato son variados; el parto pretérmino y los abortos son los más reportados⁹. En zonas africanas de baja transmisión las prevalencias de mortinatos, partos prematuros y BPN fueron 3,7%, 8,6% y 9,3% respectivamente, mientras en regiones asiáticas y de Oceanía estas estuvieron en 3%, 11% y 16%⁵. La infección placentaria se ha asociado a un riesgo 1,8 veces mayor de parir neonatos con BPN y cuatro veces para mortinatos³¹. Luxemburger reportó que 10% de los casos de parto prematuro y 20% de BPN son atribuibles a la malaria, además de una tasa de mortalidad infantil de 78 por 1000 nacidos vivos entre los hijos de madres que tuvieron malaria durante el embarazo³⁴. En zonas de baja endemia es más frecuente la infección congénita de malaria. Estudios africanos recientes reportan una incidencia alta de esta entidad, entre 7,7% y 46,7%³⁵⁻⁷.

Al analizar los estudios anteriores se puede decir, que la frecuencia de malaria durante el embarazo, su distribución entre las maternas, su presentación clínica y las complicaciones maternas, obstétricas y neonatales con que se relaciona, son determinadas, en parte, por el grado de endemia de malaria de la zona donde la gestante reside.

MDE Y ESPECIE DE *PLASMODIUM SP*

La relación entre gestante y *Plasmodium* implica una serie de elementos que ayudan a explicar las distintas formas de presentación de la malaria y los impactos diversos sobre la gestante, el curso del embarazo y el neonato. Los estudios muestran que en las regiones donde *Plasmodium falciparum* es altamente prevalente, dicho parásito es identificado en

casi el 80% de los casos de malaria durante la gestación, mientras en zonas de una mayor prevalencia de *Plasmodium vivax*, el *P. falciparum* puede encontrarse hasta en un 45 %³⁸.

Este predominio de las infecciones por *P. falciparum* en la gestante se explica, por el hecho que esta especie parasitaria expresa proteínas en la membrana del eritrocito infectado durante el proceso infeccioso, principalmente la familia de proteínas de membrana del eritrocito del *P. falciparum* (*Plasmodium falciparum* membran superficie protein-1, PfEMP1), para que mediante un proceso de citoadherencia, que involucra moléculas placentarios específicas, como el condritin-sulfato-A, y el ácido hialurónico, evada la fagocitosis esplénica. La citoadherencia placentaria, como lo descubrieron Fried y Duffy en 1998, es realizada por una sub-población específica de *P. falciparum*, que expresa de forma exclusiva un tipo de PfEMP1 de unión a los ligando placentarios, frente a la cual la inmunidad adquirida es nula antes de la gestación³⁹. De esta forma se aumenta la probabilidad de infección placentaria por parte del *P. falciparum*.

La clínica de la MDE y sus impactos sobre la gestante, el embarazo y el neonato han sido descritos principalmente en las infecciones por *P. falciparum* y se destaca alta frecuencia de complicaciones maláricas, anemia gestacional, BPN, prematuridad y mortalidad. Otras especies, como *P. vivax*, han sido poco estudiadas, tal cual lo señalan Nosten y Greenwood^{40,41}. En general, se considera que la infección por esta última especie tiene un cuadro clínico donde las complicaciones maláricas son raras, sin embargo se ha reportado en las gestantes con infección por este parásito una frecuencia alta de anemia grave y BPN⁴², y algunos casos de malaria cerebral y síndrome de dificultad respiratoria⁴³. Así mismo se relaciona con un patrón histopatológico de infección pasada (depósitos placentarios de pigmento malárico en ausencia de parásitos en la placenta)⁴⁴.

En Latinoamérica las infecciones por *P. vivax* corresponden al 85% de los casos de malaria

en general. Allí la MDE aunque poco estudiada se ha asociado con anemia grave, insuficiencia renal aguda, hipoglicemia, malaria cerebral, edema pulmonar agudo, coagulación intravascular diseminada, parto prematuro, abortos, BPN, amenaza de parto e infección congénita. Un estudio realizado por Rodríguez-Morales y colaboradores encontró que de toda las maternas hospitalizadas por malaria vivax (n=12) en un hospital de referencia del nordeste venezolano, entre los años 2000 y 2002, el 92% (11/12) presentó algún grado de anemia, de las cuales el 18% de (2/11) tuvo anemia grave y el 75% (9/12) presentó trombocitopenia, de las cuales el 33% fue grave (3/9). Así mismo, reportaron un 17% (2/12) de mortinatos y un 25% de partos preterminos⁴⁵.

ANOPHELES Y EMBARAZO

La relación entre la gestante y los vectores de malaria, ha sido muy poco estudiada. En general se postula que los cambios fisiológicos como la mayor cantidad de dióxido de carbono exhalado, el aumento de la irrigación cutánea que ocasiona el aumento de la temperatura en algunas regiones corporales y el aumento de la producción de sustancias volátiles por las bacterias de la piel, funcionan como señales que ayudan a los mosquitos a localizar más fácilmente a la gestante. De igual modo, cambios conductuales ocurridos durante la gestación, como el mayor número de veces de abandono del toldillo por el aumento en la frecuencia urinaria nocturna aumentan la probabilidad de picadura⁴⁶.

En el año 2000 Lindsay y colaboradores midieron indirectamente la atracción de los vectores por la embarazada mediante capturas nocturnas en las viviendas. El hallazgo más importante fue encontrar un número dos veces mayor de *Anopheles gambiae* (principal vector en África) en aquellas habitaciones donde dormían gestantes (6,3 vs 3,1 mosquitos por noche)⁴⁶. Así mismo, Ansell y colaboradores en 2002, en un estudio realizado en nueve veredas de Gambia, aislaron entre 1,7 y 4,5 veces más *A. gambiae* debajo de los toldillos de mujeres embarazadas y determinaron que estas fueron picadas con mayor frecuencia (70%

embarazadas vs 52% en la no embarazada, con un valor de $p = 0,001$)⁴⁷. En Sudan, Himeidan determinó una tasa de picadura/mujer por noche de 0,94 en gestantes y de 0,49 en no gestantes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$)⁴⁸.

MDE RELACIONADA CON OTROS ASPECTOS COMO EDAD E INFECCIÓN CONCOMITANTE

Se considera que en zonas de alta endemia las primigestantes y con edad menor de 20 años sufren con mayor frecuencia de malaria⁵, permitiendo inferir la posibilidad de construir inmunidad frente a malaria durante el embarazo²². Varias observaciones muestran que la probabilidad de infección malárica aumenta a partir del segundo trimestre de gestación, que según Diagne y colaboradores en 2000, puede persistir hasta 60 días post-parto⁴⁹.

En 1996 Steketee y colaboradores realizaron un estudio en Malawi (proyecto Mangochi) que reveló que aspectos como la residencia en zonas de baja endemia, raza negra, edad menor a 19 años, baja paridad, quimioprofilaxis con antimaláricos con resistencia reconocida, desnutrición crónica y coinfección con VIH, tenían una asociación estadísticamente significativa con las complicaciones maláricas en la gestante⁵⁰.

La infección por VIH y la desnutrición aumentan la posibilidad de malaria en la gestante ya que modulan la respuesta inflamatoria frente al parásito, sin importar la inmunidad previa⁵¹. En 2004 Ter kuile y colaboradores analizaron 11 estudios diferentes sobre el impacto de la infección por VIH en la MDE y encontraron un riesgo relativo mayor de parasitemias periférica y placentaria (RR promedio: 1.58 y 1.66 respectivamente), recuentos parasitarios superiores, y mayor frecuencia de enfermedad febril, anemia grave y efectos negativos en el neonato que en mujeres VIH negativas⁵². La infección por VIH altera el patrón clínico de la MDE que depende de la paridad, y aumenta la frecuencia de malaria y sus complicaciones en multigestantes⁵³. Se estimó que la infección

con VIH incrementa la frecuencia de malaria gestacional en 5,5% y 18,8% en poblaciones con prevalencias de VIH de 10% y 40%, respectivamente⁵².

INMUNO-EPIDEMIOLOGÍA DE MDE: PARTE DE LA EXPLICACIÓN BIOMÉDICA

Durante la gestación se lleva a cabo un proceso de inmunomodulación cuyo objetivo es evitar la respuesta contra el complejo mayor de histocompatibilidad paterno expresado en los tejidos fetales y placentarios. Diferentes mecanismos de respuesta específica e inespecífica de inmunidad se modifican durante la gestación aumentando la posibilidad de infecciones, especialmente por agentes de tipo intracelular como *Plasmodium sp*⁵⁴.

En términos generales, durante el embarazo diferentes hormonas, pero principalmente las sexuales, modifican el ambiente inmunológico de la gestante. En 2005, Bouyou-Akotet y colaboradores encontraron en gestantes de una zona malárica de alta endemia, que los niveles de cortisol, hormona con acción inmunosupresiva, aumentaban progresivamente durante el embarazo hasta el momento del parto, el cual se asociaba significativamente con los momentos de mayor infección por Plasmodium. Así mismo, encontraron niveles mayores de esta hormona en primigestantes que en multigestates y postularon la mayor tolerancia materna a los tejidos placentarios y fetales a medida que aumenta la paridad, facilitando la respuesta inmunológica de la gestante a los agentes infecciosos⁵⁵.

Según autores como Okoko y colaboradores en 2003, Fievet y colaboradores en 2001, Raghpathy en 1997 y Smith en 1996, los sucesos inmunológicos que ocurren en la placenta, entre los que se destacan el aumento de la actividad celular antiinflamatoria y la disminución de la pro-inflamatoria, a la vez que generan un microambiente óptimo para el desarrollo del embarazo, aumentan la susceptibilidad de la gestante a las infecciones por protozoos. En circunstancias normales en la decidua placentaria existen linfocitos T CD4 y CD8, células NK y macrófagos, sin embargo

prima la función de los Linfocitos T ayudadores 2 (LTa2), que se ha evidenciado en diferentes mediciones de citoquinas en las placentas, encontrándose un predominio de citoquinas como Interleuquina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13. La disminución de la respuesta del LTa2 se asocia con abortos, dado que permite la respuesta inmunológica contra el complejo mayor de histocompatibilidad paterno que se expresa en el trofoblasto. Estrógenos y progestágenos son secretados por la placenta en cantidades que aumentan a medida que el embarazo progresa, se asocian a la disminución local de la respuesta del LTa1⁵⁶⁻⁹.

Según Okoko en 2003, las observaciones hechas en zonas de alta endemia palúdica parecen confirmar que los mecanismos de inmunidad específica contra el parásito se conservan durante el embarazo, al menos desde el punto de vista cualitativo, es decir, que a pesar, de la disminución progresiva durante el embarazo de los títulos séricos de Inmunoglobulina G contra diversos agentes infecciosos, entre ellos *Plasmodium sp*, dichas concentraciones son suficiente para inducir una respuesta inmune programada frente estos agentes⁵⁸. En este sentido, Rogerson y colaboradores en 2007, afirman que el hecho que durante el embarazo se logre construir inmunidad contra malaria asociada a la paridad evidencia que la actividad del linfocito B durante el embarazo no parece alterarse²².

La construcción de inmunidad de la gestante malárica es compleja y se ha relacionado con la endemia de la zona, el tiempo de residencia en ella y la paridad. Como se puede observar en la revisión de Rogerson y colaboradores de 2007²², la mayoría de autores al hablar de inmunidad frente a malaria en el embarazo, sólo toman en cuenta la infección placentaria por *P. falciparum*, y señalan, que contraria a la construcción habitual de inmunidad frente a malaria, que requiere un reto constante y un tiempo prolongado de exposición, por la gran variedad de antígenos que expresan los parásitos, en el caso de la sub-población de *P.*

falciparum con alta afinidad placentaria, el complejo molecular de adhesión placentaria, el PfMSP1.CSA4 (*Plasmodium falciparum* membran superficie protein-1. Condritin-sulphate-A 4) tiene una muy alta conservación y poder antigénico, que facilita la construcción rápida de memoria inmunológica, que explica su mayor frecuencia en primiparas y secundiparas, las complicaciones propias de infecciones placentarias silentes como la anemia y el BPN y aquellas otras producto de una respuesta inflamatoria placentaria agresiva como prematuridad, abortos y mortinatos, y la ausencia de una relación clara con la endemia de la zona malaria, sino más bien una dependencia con la paridad⁵.

Sin embargo, la malaria en el embarazo, no es únicamente la infección de la placenta; la infección y la enfermedad en la gestante también tienen razones inmunológicas que las explican. En zonas de alta endemia, habitualmente, las personas presentan, a lo largo de la vida, y en especial durante la niñez un amplio número de infecciones por *Plasmodium sp* y desarrolla algún grado de inmunidad frente a este parásito⁴⁰ y aunque pareciera haber una reversión en dicha inmunidad debido a las modificaciones que se producen durante el embarazo y que aumentan la probabilidad de sufrir malaria⁵⁸, la inmunidad adquirida en cierta forma protege y evita la producción de cuadros clínicos graves, no así, las infecciones asintomáticas que se observan con gran frecuencia, como lo muestran Diagne en 1997⁶⁰.

Al contrario, en las zonas de baja endemia las personas en general no desarrollan una inmunidad adecuada frente a malaria. Por tanto, las mujeres que residen en estas zonas llegan a la gestación sin inmunidad, y se relacionan con los distintos elementos de la realidad malárica desde una posición más susceptible. En este caso la enfermedad se presenta con mayor frecuencia, debido a una mayor respuesta inflamatoria, la cual no es modulada, ante la ausencia de inmunoglobulina G, sin importar la paridad de la gestante, y así mismo, lo hacen las complicaciones de

malaria grave y los resultados negativos sobre el feto, como los abortos y los mortinatos ^{22,58}.

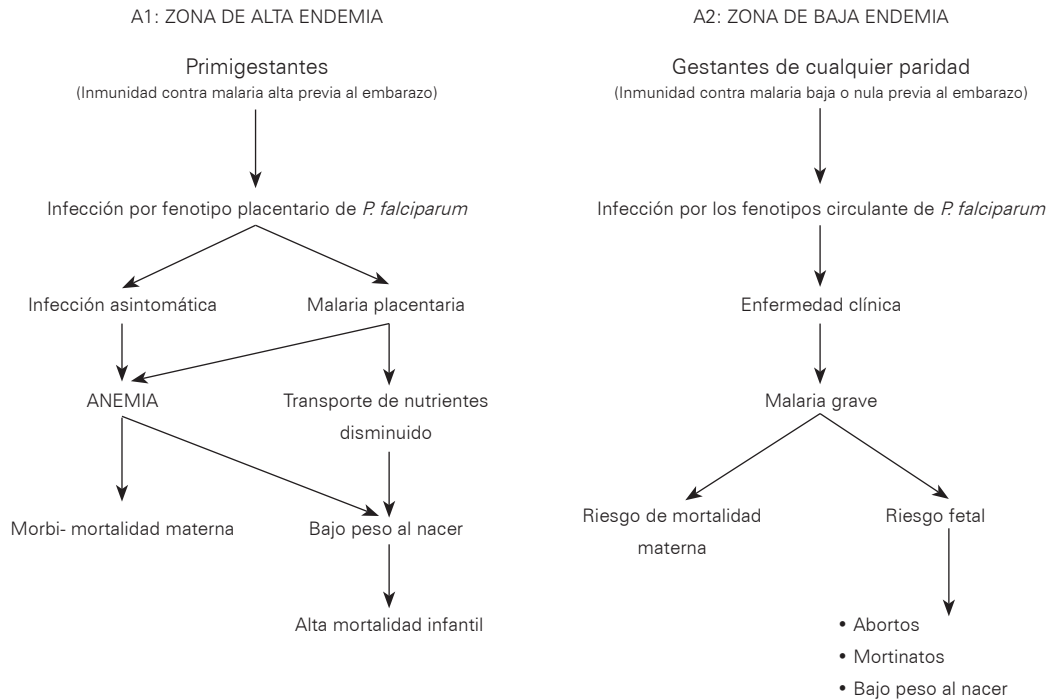
En la figura 1 se esquematiza la malaria gestacional y la malaria placentaria según su immuno-epidemiología.

ASPECTOS SOCIALES, ECONÓMICOS Y CULTURALES ASOCIADOS CON LA MALARIA Y SU RELACIÓN CON LA GESTANTE

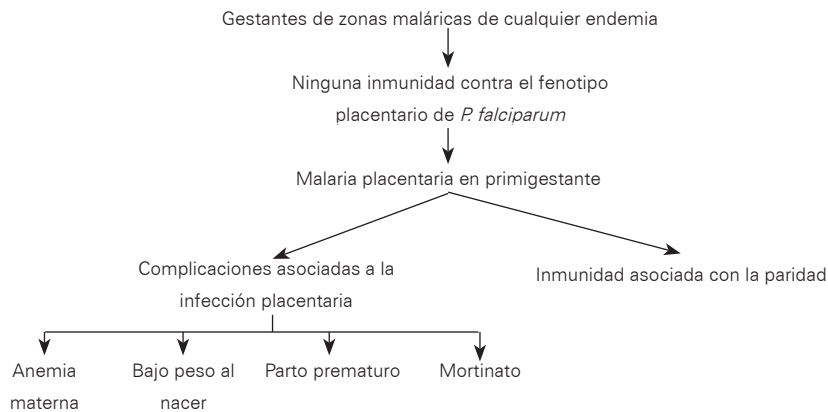
Según Breman y colaboradores en 2004, 58% de casos de malaria se presentan en las personas

Figura 1: Immuno-epidemiología de la malaria durante el embarazo.

A: MALARIA GESTACIONAL



B: MALARIA PLACENTARIA



Basado en:

1) Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RFG, D.W. T. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. Lancet Infect Dis. 2007;7(2):105-17.
 2) Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis. 2007;7(2):93 - 104.

más pobres del planeta, quienes reciben la peor atención sanitaria y sufren los mayores impactos de la enfermedad de acuerdo a los años perdidos por discapacidad. Afirma, que las mujeres y los niños son los grupos que más sufren el impacto de la enfermedad, debido a su mayor vulnerabilidad social por su menor capacidad de enfrentarla y responder a los cambios que esta le plantea por su limitado acceso y poder sobre los bienes y servicios sociales necesarios para su cuidado⁶¹.

La pobreza económica es un determinante clave de la salud, siendo al mismo tiempo causa y consecuencia de los problemas sanitarios. En los espacios sociales de mayor pobreza económica se concentran generalmente los eventos que afectan la morbimortalidad materna y perinatal. Según el informe de la OMS en el 2000, existía una frecuencia 44 veces mayor de mortalidad materna en el África Subsahariana que en los países de Europa Occidental y América del Norte. En Latinoamérica esta frecuencia fue nueve veces mayor^{1,62}.

Aunque en las zonas endémicas de malaria, tanto hombres como mujeres sufren las consecuencias de la inequidad de clase social, la pobreza económica y el despojo, las mujeres están en mayor desventaja debido a factores estructurales que se entretajan dentro de las sociedades, que como lo afirma Breilh, permite que la inequidad de género se interrelacione con las otras distintas inequidades (clase y etnia) y las coloca a ellas en mayor desventaja frente a las enfermedades principalmente de tipo infeccioso, nutricional y laboral⁶³. Según Buvenic y colaboradores en 1996, en el mundo 70% de las personas afectadas por la pobreza económica son mujeres⁶⁴. Un análisis de la mortalidad materna en Latinoamérica realizado por Rendón y colaboradores en 1995, reveló que las condiciones de inequidad que vive la mujer respecto a empleo, educación y cobertura y calidad de los servicios de salud son mayores en los estratos más pobres de la sociedad y se relacionan con una mayor frecuencia de mortalidad materna⁶⁵.

En Cuba, Batista-Moliner y colaboradores en 2001, hicieron un estudio comparativo de

múltiples grupos con un enfoque ecológico, para medir la relación entre las condiciones de vida en algunos municipios y algunos indicadores de morbi-mortalidad materno-infantil. Luego de clasificar los municipios con respecto a sus condiciones de vida en tres estratos, usando variables sobre como número de apartamentos, número de bohíos, número de habitantes favorecidos con una red de acueducto, habitantes favorecidos con red de alcantarillado, calidad de las viviendas, número de médicos por 1000 habitantes y número de mujeres en edad laboral que trabajan, encontraron que los municipios con peores condiciones para vivir tenían mayores tasas de mortalidad infantil, materna y frecuencia de BPN⁶⁶. Del mismo modo en 1997 Kuate en Camerún, un país históricamente malárico, realizó un estudio para explorar en que forma afecta la posición social de la mujer a su propia salud, usando cinco indicadores (nivel educativo, participación en la fuerza laboral de la mujer, estado marital, prevalencia de poligamia y etnia). Uno de los hallazgos más interesantes de este estudio fue que la carga de enfermedad se presentaba desproporcionadamente a lo largo de toda la escala socioeconómica de las mujeres y se concentra en las mujeres de clase baja. Un exceso de morbilidad se halló en las que no tenían empleo, que vivían en barrios pobres y quienes vivían en casas sin servicios de agua potable y alcantarillado⁶⁷.

Los niveles de ingreso de las familias también se han relacionado con los eventos de morbi-mortalidad de las gestantes. Según Lule y colaboradores las mujeres de bajos recursos económicos en Bolivia acceden menos a servicios de planificación familiar, atención de parto y control prenatal². Así mismo Steketee, en una revisión sistemática de la literatura de 2003, afirmó que las mujeres cuyas familias tienen menor nivel socioeconómico de acuerdo al ingreso, tienen mayor probabilidad de iniciar el embarazo con deficiencias nutricionales y sufrir de anemia grave, debido a la alimentación inadecuada y la mayor frecuencia de parasitosis intestinales y malaria. Como consecuencia de esto, señala, sus hijos tienen

mayor prevalencia de BPN y desnutrición durante la infancia⁶⁸.

En la mayoría de países pobres las mujeres están en condiciones de inequidad social y económica en comparación con los hombres, en ámbitos tales como el acceso a recursos sociales (salud y educación), recursos productivos (trabajo, propiedad de la tierra y servicios financieros), posibilidades de autodeterminación, participación política y social¹. Esto trae consecuencias evidentes sobre la salud de la mujer, en especial de la embarazada. Las mujeres según este reporte trabajan más arduamente (dado su rol preponderantemente doméstico), comen menos y tienen pocos servicios sociales que los soporten, lo cual las hace más susceptibles a sufrir enfermedades infecciosas y nutricionales⁶⁹.

Vega y colaboradores en Chile en 2003, midieron la equidad de género respecto al acceso a los servicios de salud. Entre sus hallazgos encontraron una mayor vinculación de la mujer al sistema de salud a través del sector público, que es debido al escaso acceso de estas al trabajo remunerado. Esta situación aunque da garantías al acceso y de servicios preventivos, no la asegura para servicios de salud especializados, a diferencia de los hombres, quienes al hacer parte del mercado laboral acceden con mayor facilidad a los servicios de salud que no hacen parte de la red pública, con una mayor calidad y una mayor facilidad para acceder a servicios de gran complejidad⁷⁰.

Un nivel educativo alto se asocia con mayor búsqueda de cuidado médico y contribuye a una mayor confianza de la materna en sí misma, una mejor adquisición de habilidades y una mejor comprensión de la información suministrada en los controles prenatales, mejores prácticas de alimentación y mayor reconocimiento de signos de peligro del embarazo⁷¹. Las mujeres que viven en zona rural y que son pobres tienen niveles educativos más bajos y acceden menos a los servicios de salud disponibles. Shah y colaboradores en 2000, asociaron esta variable con la mayor

posibilidad de presentar mortalidad perinatal⁷².

En Colombia la encuesta de salud sexual y reproductiva realizada por PROFAMILIA en 2005 reveló que 12% de las gestantes de zonas rurales, 26% con bajo o ningún nivel educativo y 16% con ingresos inferiores a un salario mínimo legal vigente no tuvieron atención de control prenatal, mientras que 23%, 33% y 28% de cada uno de estos grupos no tuvo atención del parto en una institución de salud, aspectos que se relacionan con una mayor mortalidad materna y perinatal⁷³. La familia como núcleo social y espacio primario de las relaciones sociales influye en los eventos de morbimortalidad materna. El tipo de familia se asocia con eventos como el embarazo adolescente y la violencia de género los cuales tienen una mayor frecuencia en familias uniparentales. Las familiares nucleares tienen menor riesgo de tener embarazos indeseados y por tanto de que se presenten actitudes negativas frente al embarazo y un mejor de la gestante y su hijo^{74,75}.

Estas condiciones de vida y la posición social de la gestante se encuentran inmersas en un marco cultural específico, una serie de significados y prácticas que explican los modos de vivir de las personas de acuerdo con su realidad social⁷⁶. El conocimiento de estos aspectos permite establecer explicaciones sobre aquella dimensión de la realidad que se da en la vivencia de la cotidianidad de las gestantes, en relación con los grupos familiares y/o comunitarios a los que están inscritas y permiten explicar su modo de vida, particularmente para ampliar los niveles de comprensión frente al evento, ya que este trasciende en su complejidad los aspectos biomédicos y socioeconómicos los cuales deben ser analizados y comprendidos en una lógica de interacción social que se da más el "mundo de la vida que en el mundo de los datos".

En muchos países las mujeres deben amoldarse a rígidos patrones de identidad de roles de género, que las obligan a ubicarse en la

esfera doméstica y asumir de madres y amas de casa, atender a los demás y desempeñar múltiples labores, entre ellas el cuidado de los otros, generalmente sin remuneración. Estos patrones agravan la mala situación social de las mujeres, las colocan en un riesgo excesivo de morbilidad y mortalidad⁶³. Un estudio realizado por Romero y colaboradores en un hospital colombiano en 2001, mostró que las mujeres de escasos recursos económicos lidian con sentimientos conflictivos frente a la maternidad como consecuencia del autoritarismo patriarcal en la relación entre la mujer y el hombre en el terreno de la sexualidad y la reproducción. Las mujeres en este estudio se vieron envueltas en relaciones inequitativas de poder alrededor de la maternidad. Estas relaciones fueron explicadas por la conducta patriarcal del poder masculino sobre la mujer que genera miedo, incomunicación, culpa, subordinación, humillación, desgaste emocional y desprecio. Los autores mostraron una tríada de poderes de autoridades masculinas que concretadas en el que otorga (Dios), el que decide (médico) y el que autoriza (esposo), sobre el cuerpo y la salud de la gestante, que según ellas explica la alta tasa de embarazos no deseados y la alta frecuencia de violencia contra la mujer⁷⁷.

Las relaciones de poder alrededor del género ponen a la mujer en posición de sumisión frente al hombre que influye marcadamente sobre la toma de decisiones y las prácticas de salud por parte de ella. Según Moore, el ejercicio de poder de la mujer en la esfera pública debe ser legitimado por los hombres dada la preconcepción de que el rol de la mujer es restringido a lo doméstico. En Sudán, por ejemplo, las mujeres necesitan el consentimiento de los hombres para participar en actividades comunitarias fuera de su casa, incluso cuando se trata de actividades relacionadas con el cuidado y la salud de su familia⁷⁸. El Banco Mundial señala que cuando en las familias la mujer es la cabeza del hogar y tiene mayor control sobre los ingresos, los gastos tienden a enfocarse en la población infantil y las gestantes; orientándose al cubrimiento de necesidades básicas, incluyendo la salud⁶⁹.

La malariología, al fijar su estudio en el parásito y el vector, ha descuidado una visión integral del

paludismo, en aumento en los últimos cincuenta años por causa biológicas pero más directamente culturales y socioeconómicas. A pesar de que organismos multilaterales como la OMS, reconocen la importancia y la necesidad de comprender la realidad social⁷⁹, económica y cultural en que se presenta la MDE en particular, con el fin de diseñar estrategias y políticas más integrales para enfrentarla, en el mundo el estudio de MG se ha centrado en la búsqueda por dilucidar los factores biomédicos que la caracterizan y como lo señala Ribera y colaboradores, poca atención se ha presentado al estudio de estas otras realidades de la malaria⁸⁰.

Una revisión amplia sobre estos aspectos realizada por Heggenhougen y colaboradores en 2003 y auspiciada por el programa de Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, TDR) de la OMS⁷⁹, aunque muestra que la posición social impuesta a la mujer y su mayor vulnerabilidad producto de la interacción de inequidades de género, clase social y etnia favorecen el hecho de enfermar por malaria, sufrir sus complicaciones y no acceder oportunamente al diagnóstico, el tratamiento y las medidas preventivas contra la enfermedad. La MDE sólo se aborda de forma explícita en 3 de los 112 textos incluidos en la monografía y se enfocan principalmente en los aspectos culturales asociados con el tratamiento y diagnóstico.

El primero es un estudio en Kenia en 1996, en el que McCombie describió la importancia de las relaciones de poder mediadas por el género a la hora de decidir a quién tratar, cuándo tratar y con qué tratar. Este estudio muestra que la decisión en ese contexto específico, zona rural africana, recae sobre la cabeza familiar masculina quien decide con que se debe tratar la malaria (medicina tradicional vs medicina occidental) y cuando hacerlo en la gestante; en su ausencia, el poder se traslada a la cabeza, también masculina, de la comunidad, manteniéndose así el poder concentrado en el género dominante⁸¹. Así mismo la falta de autonomía de la mujer en cuanto a las decisiones sobre su cuerpo y su salud la ponen en un riesgo elevado de presentar

eventos de considerable gravedad e incluso de morir. El estudio fue realizado por Okonofua y colaboradores en Nigeria en 1992 y se encontró que las gestantes adolescentes, sobre todo aquellas que no se encontraban casadas, tenían una menor oportunidad de acceder a servicios prenatales, al diagnóstico y tratamiento de la malaria, debido que su estado de gestación por fuera del matrimonio era considerado como un signo de vergüenza familiar y era un proceso que debía esconderse⁸².

Por último, un estudio realizado en Malawi por Schultz y colaboradores en 1994, en el que destacan que a pesar del hecho que la gestante presente un nivel educativo alto y asista oportuna y adecuadamente a los servicios de salud materna (control prenatal, atención del parto, etc.), a la hora de adherirse a un tratamiento específico, priman las creencias culturales sobre los alimentos y los medicamentos, como en el caso de la profilaxis antimalárica y la asociación de las sustancias de sabor amargo con el aborto⁸³, mostrando el gran peso de las creencias y las normas culturales sobre las prácticas de cuidado y de salud.

CONCLUSIONES

Con base en la anterior revisión podemos concluir que:

1) La malaria durante el embarazo es un evento común entre las mujeres que residen en las zonas maláricas del mundo y esta ligado a la estabilidad e intensidad de la transmisión, afecta activamente el binomio materno-fetal y aumenta la morbi-mortalidad de las maternas y los recién nacidos debido a la mayor frecuencia de complicaciones como la anemia y el bajo peso al nacer.

2) En las gestantes se conjuga una doble situación que aumenta la posibilidad de enfermar y sufrir las consecuencias negativas por la malaria, ya que presentan una susceptibilidad aumentada de naturaleza inmunológica para esta enfermedad, a lo que se suma una exposición diferencial a la enfermedad en función del grado de vulnerabilidad determinado por las condiciones

sociales, económicas y culturales en las que está inmersa.

3) La malaria durante la gestación es un evento poco estudiado en los países latinoamericanos, incluida Colombia, donde se desconoce tanto su magnitud epidemiológica real, como sus impactos clínicos y sociales, y cuyo conocimiento tiene una importancia especial dado que se trata de una región donde predominan las infecciones por *P. vivax*, además de ser un evento que involucra complejidades biomédicas y sociales.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra Silvia Blair por su lectura crítica y sugerencias acerca del texto.

SUMMARY

Epidemiology of Malaria during pregnancy

Malaria during pregnancy is a big problem for child and maternal health. Annually 24 millions of cases of malaria are reported in pregnant women in the world, who are recognized like a group with a high susceptibility and vulnerability for this infection, due to the immunological adaptations occurring in the pregnancy and social reality of the woman in malarial region. Typically, the study of malaria during pregnancy has been focused in its clinical presentation in any epidemiological context and biomedical aspects associated with it have been elucidated. Few studies have explored the relationship between this health problem and socio-cultural reality. This review pretends to describe the epidemiology of malaria during pregnancy taking to account its biomedical and social aspects, with the objective to facilitate a complex reflection about it. (MÉD. UIS. 2008;21(3):142-57).

Key words: Malaria during pregnancy. Epidemiology. Social aspects. Biomedical aspects.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005;365(9462):891-900.
2. Lule E, Ramana GNV, Ooman N, Epp J, Huntington D, Rosen JE. Achieving the Millennium Development Goal of Improving Maternal Health: Determinants, Interventions and Challenges. World Bank Discussion Paper, 2005. En: <http://www.worldbank.org/hnppublications>, consultado en Mayo 2008.
3. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. Nature. 2005;434(7030):214-7.

4. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1-2 Suppl):28-35.
5. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):93 - 104.
6. Menendez C, D'Alessandro U, ter Kuile FO. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. *Lancet infect Dis.* 2007;7(2):126-35.
7. van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(2 Suppl):35-40.
8. Márquez R, Zavaleta M. Frecuencia y complicaciones materno perinatales de la malaria gestacional por *Plasmodium falciparum* hospital de apoyo José Alfredo Mendoza Olavaria. Tumbes. *Revista Obstétrica Vallejana.* 2002;2(2):112 - 22
9. Piñeros JG, Blair S. Malaria y embarazo *Infectio.* 2002;6(3):168 - 76.
10. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(Supl 1, s1/2 p.).
11. Fernández RD, García Y, Alger J. Malaria y embarazo: observaciones clínico-epidemiológicas en dos zonas geográficas de Honduras. *Rev méd hondur.* 2001;69(1):8 - 18.
12. Jarude R, Trindades R, Tavares-Neto J. Malária em Grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Rev Bras Ginecol Obstet.* Rio de Janeiro. 2003;25(3):139 -54.
13. Machuca E, Zambrano M. Malaria en gestantes: Complicaciones materno perinatales Centro de Salud "Curamori - Catacaos" Piuria. Enero - Diciembre 1999. *Revista Obstétrica Vallejana.* 2002;2(2):98 - 111.
14. Martínez-Espinosa FE, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim WD. Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase in the frequency of *Plasmodium falciparum* infections. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2004;99(1):19-21.
15. Sarabia E, Ching S, Unamuno M, Ramos A. Paludismo y embarazo. *Medicina (Guayaquil).* 1996;2(3):129 - 32.
16. Franco-Agudelo S, Blair S. Malaria congenita. Informe final. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín. 1985.
17. García HI. Embarazadas hospitalizadas por malaria en el Bajo Cauca Antioqueño: incidencia y comportamiento. Informe final. Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Medellín. 1996.
18. Piñeros JG, Padilla JC, Montoya R, García I. Malaria grave en un hospital de segundo nivel del Pacífico colombiano, 2001. *Informe Epidemiológico Nacional Quincenal Colombia.* 2001;6(24):361 - 6.
19. Singer LM, Newman RD, Diarra A. Evaluation of a malaria rapid diagnostic test for assessing the burden of malaria during pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:481- 5.
20. Mockenhaupt FP, Bedu-Addo G, von Gaertner C, Boyé R, Fricke K, Hannibal I, et al. Detection and clinical manifestation of placental malaria in southern Ghana. *Malaria J.* 2006;5:119.
21. Parekh FK, Hernandez JN, Krogstad DJ, Casapia WM, Branch OH. Prevalence and risk of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria among pregnant women living in the hypoendemic communities of the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):451-7.
22. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RFG. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):105-17.
23. Breman JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1-2 Suppl):1-11.
24. Bouyou-Akotet MK, D.E I-C, Mabika- Manfoumbi M, Kendjo E, P.B. M, Mavoungou E, et al. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Gabon. *Malaria J.* 2003;2:18.
25. Verhoef FH, Brabin BJ, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL. An analysis of the determinants of anaemia in pregnant women in rural Malawi—a basis for action. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(1):119-33.
26. Guyatt HL, Snow RW. The epidemiology and burden of *Plasmodium falciparum*-related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64 (suppl):36-44.
27. Garner P, Gulmezoglu AM. Drugs for preventing malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD000169.
28. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.
29. Brabin BJ, Agbaje SO, Ahmed Y, Briggs ND. A birthweight nomogram for Africa, as a malaria-control indicator. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999; 93(suppl 1):S43 - S57.
30. Uddenfeldt- Wort U, Hastings I, Mutabingwa TK, Brabin BJ. The impact of endemic and epidemic malaria on the risk of stillbirth in two areas of Tanzania with different malaria transmission patterns. *Malaria J.* 2006; 5:89.
31. Tako EA, Zhou A, Lohoue J, Leke R, Wallace- Taylor D, Leke RFG. Risk factors for placental malaria and its effect on pregnancy outcome in Yaounde, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(3):236-42.
32. Adam I, Khamis AK, Elbashir MI. Prevalence and risk factors for *Plasmodium falciparum* malaria in pregnant women of eastern Sudan. *Malaria J.* 2005;4:18.

33. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White NJ. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1997;91(2):256-62.
34. Luxemburger C, McGready R, Kham A, Morison L, Cho T, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. *Am J Epidemiol.* 2001;54(5):459 - 65.
35. Lehner PJ, Andrews CJ. Congenital malaria in Papua, New Guinea *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1988;82(7):822-6.
36. Mukhtar MY, Lesi FE, Iroha EU, Egri-Okwaji MT, Mafe AG. Congenital malaria among inborn babies at a tertiary centre in Lagos, Nigeria. *J Trop Pediatrics.* Publisher online. 30 de Noviembre de 2006.
37. Obiajunwa PO, Owa JA, Adeodu OO. Prevalence of congenital malaria in Ile-Ife, Nigeria. *J Trop Pediatrics* 2005;51(4):219-22
38. Marchesini P, Crawlwy J. Reducting he burden of malaria in pregnancy. www.who.int/malaria/rbm/Attachment/20040713/Merajan2003.pdf. Consultado en Mayo 2008.
39. Fried M, Duffy PE. Maternal malaria an parasite adhesión. *J Molecular Med.* 1998;76(1):162-71.
40. Nosten F, Rogerson SJ, Beeson JG, McGready R, Mutabingwa TK, Brabin B. Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? *Trends Parasitol.* 2004;20(9):425-32.
41. Greenwood B, Alonso P, ter Kuile FO, Hill J, Steketee RW. Malaria in pregnancy: priorities for research. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):169-74.
42. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet.* 1999;354(9178):546-9.
43. Singh N, Shukla MM, Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ.* 1999; 77(7):567-72.
44. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, Cho T, Shee H, Brockman A, et al. The effects of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(4):398-407.
45. Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C. Pregnancy outcomes associated with *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Venezuela. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):755-7.
46. Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet.* 2000;355(9219):1972.
47. Ansell J, Hamilton KA, Pindeti M, Walraven GE, Lindsay SW. Short-range attractiveness of pregnant women to *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:113 - 6.
48. Himeidan YE, Elbashir MI, Adam I. Attractiveness of pregnant women to the malaria vector, *Anopheles arabiensis*, in Sudan. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004 98(6):631-3.
49. Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, et al. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *New England J Med.* 2000;343(9):598-603.
50. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(Suppl 1):2-7.
51. Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR, Beeson JG, Tadesse E, Lema VM, et al. Impairment of humoral immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy by HIV infection. *Lancet.* 2004;363(9424):1860-7.
52. Ter-kuile FO, M.E. P, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, 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(Suppl 2):41-54.
53. Van Eijk AM, Ayisi JG, ter Kuile FO, Misore AO, Otieno JA, Rosen DH, et al. HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS (London, England).* 2003;17(4):595-603.
54. HVIID L. The immuno-epidemiology of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria: a variant surface antigen-specific perspective. *Parasite Immunol.* 2004; 26:477-86.
55. Bouyou-Akotet MK, Adegnika AA, Agnandji ST, Ngou-Milama E, Kombila M, Kremsner PG, et al. Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. *Microbes and infection / Institut Pasteur.* 2005;7(11-12):1217-23.
56. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today.* 1997;18 (10): 478- 82.
57. 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 Infect Dis.* 2001;183(5):1530-4.
58. Okoko BJ, Enwere G, Ota MO. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta tropica.* 2003 Jul;87(2):193-205.
59. Smith NC. An immunological hypothesis to explain the enhanced susceptibility to malaria during pregnancy. *Parasitology Today.* 1996;12(1):4-6.
60. Diagne N, Rogier C, Cisse B, Trape JF. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1997;91(2):166-70.

61. Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(Suppl 2):1-15.
62. Centro Latinoamericano de Perinatología. Mortalidad materna - perinatal - infantil (América Latina, Caribe, Canadá, EEUU). En: http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/estadisticas%20de%20la%20region/index.html consultado en Mayo 2008.
63. Breilh J. El género entre fuegos de inequidad y esperanza. In: Bermudez I, Dierckxsens W, Guzmán L, eds. *Antología latinoamericana y del caribe: mujer y género.* Managua: UCA 1999.
64. Buvinic M, Gwin C, Bates L. *Investing in Women: Progress and Prospects for the World Bank.* Washington, DC: Overseas Development Council in Cooperation with the International Center for Research on Women. 1996.
65. Rendón L, Langer A, Hernández B. Condiciones de vida de la mujer y mortalidad materna en América Latina. *Rev Cubana Salud Pública.* 1995;21(1):22-31.
66. Batista- Moliner R, Coutin- Marie G, Feal- Cañizares P. Condiciones de vida y salud materno-infantil. *Rev Cubana Salud Pública.* 2001;27(2):32 - 41.
67. Kuate D. Effects of socioeconomic disadvantage and women's status on women's health in Cameroon. *Soc Sci Med.* 1997;44(7):1023 - 42.
68. Steketee R. Pregnancy, Nutrition and Parasitic Diseases *J Nutr.* 2003;133:1661S-7S.
69. World Bank. *World Development Report 2000/2001. Attacking poverty.* World Bank, New York: Oxford University Press 2000.
70. Vega J, Bedregal P, Jadue L, Delgado I. Equidad de género en el acceso a la atención de salud en Chile. *Rev méd Chile.* 2003;131(6): 669-78.
71. Ikeako L, Onah H, Iloabachie G. Influence of formal maternal education on the use of maternity services in Enugu, Nigeria *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(1):30 - 4.
72. Shah N, Shah M, Khalaf A, Mustafa M, Al-Sayed A. Searching for socioeconomic risk factors in perinatal mortality in Kuwait: a case control study. *Soc Sci Med.* 2000;51(4):539 - 50.
73. Profamilia. Encuesta nacional de salud sexual y reproductiva en Colombia, 2005. En: http://www.profamilia.org.co/encuestas/index_ends.htm. Consultado en Mayo 2008.
74. Carter M. Husbands and maternal health matters in rural Guatemala: wives' reports on their spouses' involvement in pregnancy and birth. *Soc Sci Med.* 2002;55:437-50.
75. Stephenson R, Baschieri A, Clements S, Hennink M, Madise N. Contextual influences on the use of health facilities for childbirth in Africa. *Am J Public Health.* 2006;96(1):84 - 93.
76. Almeida-Filho N. *La ciencia tímida. Ensayos de deconstrucción de la Epidemiología.* Buenos Aires- Argentina: Lugar Editorial 2000.
77. Romero MN, Díaz MC. La maternidad como conflicto: una expresión de inequidad social y de género *Revista Colombiana Médica.* 2001;32(1):25-31.
78. Moore H. *Feminism and anthropology.* Minneapolis: University of Minnesota Press 1988.
79. Heggenhougen HK, Hackethal V, Vivek P, Spielman A. The behavioral and social aspects of malaria and its control. *Serie TDR/STR/SEB WHO.* 2003;3(1).
80. Ribera JM, Hausmann-Muela S, D'Alessandro U, Grietens KP. Malaria in Pregnancy: What Can the Social Sciences Contribute? *PLoS Med.* Published online 2007; 4(4): e92. doi: 10.1371/journal.pmed.0040092.
81. McCombie S. Treatment seeking for malaria: a review of recent research. *Soc Sci Med.* 1996;43(6):933 - 45.
82. Okonofua F, Feyisetan B, Davies-Adetugbo A, Sanusi Y. Influence of socioeconomic factors on the treatment and prevention of malaria in pregnant and non-pregnant adolescent girls in Nigeria. *J Trop Med Hyg.* 1992;95(5):301-15.
83. Schultz L, Steketee R, Chitsulo L, Macheso A, Nyasulu Y, Ettlting M. Malaria and childbearing women in Malawi: knowledge, attitudes and practices *Trop Med Parasitol.* 1994;45(1):65 - 9.