

Malaria asociada al embarazo: revisión narrativa

 José T. Núñez-Troconis,¹  Daniel Ernesto Carvallo Ruiz,²
 Elizabeth Natalia Martínez Núñez.²

RESUMEN

Las infecciones por malaria incrementan el riesgo de presentar complicaciones en el binomio madre-feto. En Venezuela, la casuística de este grupo vulnerable no se ha actualizado en los últimos años. El objetivo de esta revisión narrativa fue describir exhaustivamente qué es la malaria asociada al embarazo y sus efectos maternos, fetales y neonatales; tratando de contestar la siguiente pregunta de investigación. Todas las formas de la malaria asociada al embarazo, incluyendo malaria gestacional, placentaria y congénita, causan alteraciones materno-fetales y neonatales que, de progresar, podrían llevar a la muerte de este binomio. La fisio-patología e inmuno-patología logran explicar la sintomatología de las gestantes y del feto, así como sus complicaciones; dependiendo de la forma parasitaria afectante. Existen nuevas actualizaciones en el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: Embarazo, Malaria, Malaria falciparum, Malaria vivax, Placenta.

Malaria in pregnancy: Narrative review

SUMMARY

Malaria infections increase the risk of complications in the mother-fetus binomial. In Venezuela, the casuistry of this vulnerable group has not been updated in recent years. The objective of this narrative review was to comprehensively describe what pregnancy-associated malaria is and its maternal, fetal and neonatal effects; trying to answer the following research question. All forms of pregnancy-associated malaria, including gestational, placental and congenital malaria, cause maternal-fetal and neonatal alterations that, if they progress, could lead to the death of this binomial. Physiopathology and immunopathology can explain the symptoms of pregnant women and the fetus, as well as their complications; depending on the parasitic form affecting. There are new updates in the diagnosis, prevention and treatment of this entity.

Keywords: Malaria, Malaria, Falciparum, Malaria, Vivax, Placenta, Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Venezuela, un país tropical acechado por infecciones, tanto sistémicas como socio-políticas y demográficas, está inmerso, actualmente, en una de las peores crisis de salud de su historia, lo que repercute en su horizonte de eventos poblacionales. Es así como una nación sufre las consecuencias de una exacerbación

cada vez más marcada de una gestión en salud e infraestructura demarcada en su decadencia, pero también de sus características topográficas y situacionales en el globo terráqueo, puesto que, sumándose a las muchas enfermedades que están surgiendo de novo y resurgiendo en el país, también están incrementándose las cifras de morbi-mortalidad por las enfermedades tropicales presentes, las cuales pueden actuar como simuladoras y sobreponerse a otras entidades concomitantes, creando la necesidad de amalgamar médicos de distintas especialidades para resolver el cuadro del paciente. ¿Y si no solo se tratase de un paciente, sino de dos cohabitando en un mismo cuerpo infectado? Eso es el embarazo, donde no solo se perjudica la salud de la madre y el feto,

¹Profesor Titular del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Miembro Correspondiente Nacional #37 de la Academia Nacional de Medicina. ²Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Correo de correspondencia: jtnunezt@gmail.com.

Forma de citar este artículo: Núñez-Troconis JT, Carvallo DE, Martínez EN. Malaria asociada al embarazo: revisión narrativa. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(1): 86-105. DOI: 10.51288/00830112

sino también se retroalimenta la infección y puede progresar deliberadamente. Y aquí entra en acción la malaria, como una de las parasitosis tropicales más serias que existen (1, 2).

La malaria, - del latín “*malus aria*” o “mal aire”, - es una antroponosis tropical causada por diversas especies de protozoarios intracelulares obligados del género *Plasmodium*, transmitida por la picadura de mosquitos hembras del género *Anopheles*; afecta a más de 91 países, a nivel mundial, y constituye un grave problema de salud pública. De las más de 120 especies que existen del género *Plasmodium*, solo seis afectan al ser humano, estas son: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*), *Plasmodium ovale curtisi* (*P. ovale curtisi*) y *Plasmodium ovale wallikeri* (*P. ovale wallikeri*); con los primeros dos liderando las cifras de prevalencia y de incidencia (3-7).

Existen tres presentaciones clínicas que definen a la malaria asociada al embarazo, estas son: la malaria gestacional, infección malarica en la madre, con presencia o ausencia de fiebre; placentaria, evidencia histológica, molecular y/o microscópica de infección palúdica en la placenta, ocurre en el 13 % a 64 % de las embarazadas con malaria; y congénita, afección fetal-neonatal por transmisión transplacentaria o intraparto de las formas asexuales del *Plasmodium* (8-10).

Las infecciones por malaria, como causa principal de morbi-mortalidad en muchos países en vías de desarrollo a nivel mundial, inciden drásticamente en las embarazadas, siendo estas un grupo de riesgo y vulnerable a contraerlas, lo que incrementa el riesgo de presentar complicaciones en el binomio madre-feto, particularmente en las áreas geográficas altamente endémicas (11). Se estima que, alrededor de 4,3 millones de mujeres latinoamericanas, se encuentran en riesgo de padecer de malaria en el embarazo, anualmente (12). Cada año, entre 75 mil y 200 mil

niños mueren, producto de infecciones malaricas asociadas al embarazo. Las muertes maternas producto de estas infecciones varían entre 0,5 % y 23 % en estudios hospitalarios, y entre 3 % y 18 % en estudios basados en la comunidad (13).

Se puede evidenciar que la gravedad de esta situación no se sublimita, sino que se extralimita cada vez más, y lo más preocupante es que, a pesar de que los casos son cada vez más tangibles, la publicación de sus cifras en Venezuela se desvaneció hace años y solo se cuenta con estudios y casos clínicos publicados de manera autónoma y extraoficial. Por esta razón, considerando que es una entidad en ascenso y que las gestantes son una de las poblaciones que se encuentra con mayor riesgo de padecer los efectos y complicaciones de esta enfermedad tropical, los autores del presente realizaron esta revisión narrativa de la literatura, con el objetivo de describir a cabalidad y de la forma más actualizada posible qué es la malaria asociada al embarazo, tratando de contestar la siguiente pregunta de investigación: ¿qué se debe conocer acerca de la malaria asociada al embarazo, en el marco de la ginecología y obstetricia? Para esto, se realizó una búsqueda acerca de su epidemiología mundial y venezolana, características clínicas, fisiopatología e inmunopatología, efectos materno-fetales, métodos diagnósticos, prevención y tratamiento.

MÉTODOS

Para la realización de la presente revisión de la literatura, se obtuvo información durante un período de un mes, entre septiembre y octubre de 2021, de libros, estudios y artículos médicos relacionados al tema, utilizando las principales plataformas y bases de datos relacionadas a las ciencias de la salud, incluyendo PubMed, SciELO, Elsevier, Latindex y Cochrane Plus; buscadores electrónicos, incluyendo Google Académico, y demás literatura especializada,

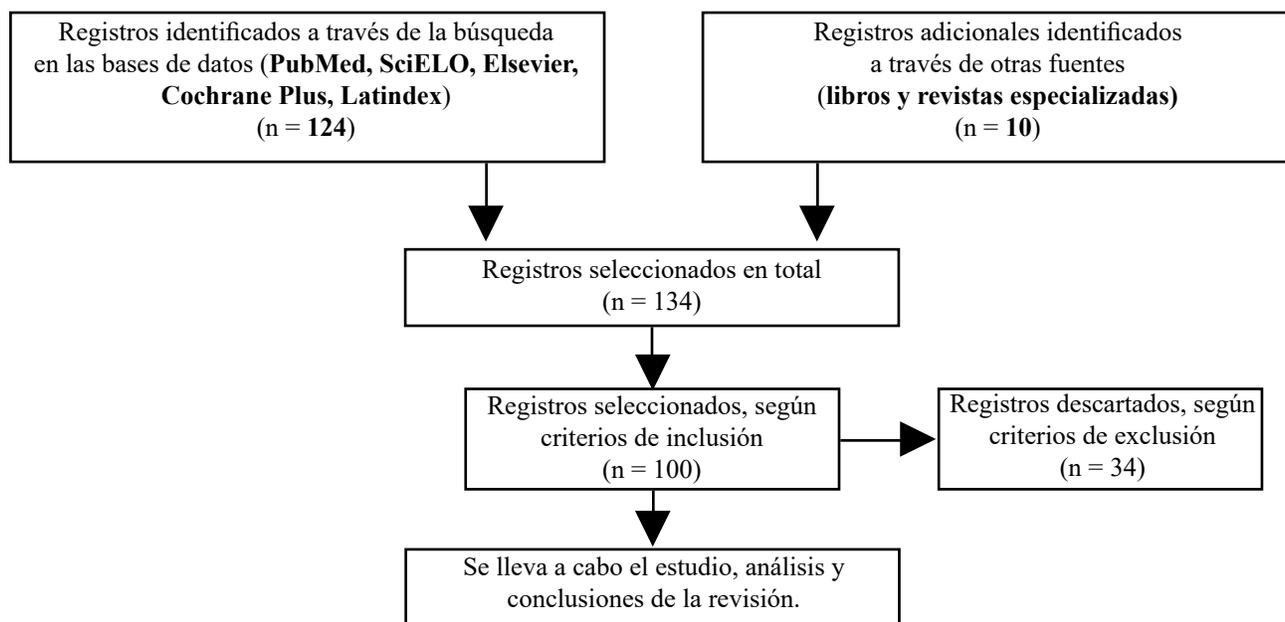


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de recolección de datos.

tales como libros y revistas ginecoobstétricas. Las palabras claves utilizadas en español fueron: malaria; paludismo; malaria asociada al embarazo; malaria gestacional; malaria placentaria; malaria congénita, mientras que, en inglés, fueron: *malaria*; *malaria in pregnancy*; *gestational malaria*; *placental malaria*; *congenital malaria*. Las referencias se encontraban escritas en español y en inglés, y se seleccionaron aquellas publicadas, principalmente, en los últimos cinco años, pero se incluyeron algunas publicadas previas a 2015 sobre la base de su contribución en el presente manuscrito.

Entre los criterios de inclusión, están: manuscritos relacionados a la malaria asociada al embarazo; libros especializados en Ginecología y Obstetricia e Infectología; estudios respecto a la malaria asociada al embarazo llevados a cabo en Venezuela; artículos respecto a las nuevas actualizaciones de la malaria en el embarazo. Por su parte, los criterios de exclusión fueron: manuscritos con más de 20 años de publicación;

artículos no relacionados a la malaria en el embarazo; estudios obtenidos de fuentes y/o realizados con metodologías cuestionables. El proceso de revisión y de selección de los manuscritos utilizados se puede evidenciar en el diagrama de flujo en la figura 1.

DISCUSIÓN

Epidemiología

El Informe Mundial de Malaria (14), publicado el 30 de noviembre de 2020, reportó que en 2019 se cuantificaron 229 millones de casos con esta enfermedad tropical, en 87 países endémicos, equivalente a un millón de casos más que en 2018, así como 409 mil muertes, en comparación a los 411 mil fallecidos en 2018 por dicha enfermedad. El continente africano, particularmente África subsahariana, alojó la mayor prevalencia de malaria en 2019, con 94 % de

los casos y muertes, a nivel mundial, seguidos por el sudeste asiático, la región del Mediterráneo oriental y del Pacífico occidental, y el continente americano (15-17). Indiscutiblemente, existen grupos con mayor riesgo de adquirir esta patología que otros, con especial énfasis en los neonatos, lactantes menores a 5 años, gestantes y pacientes inmunosuprimidos (16). La lucha por su erradicación sigue constituyendo una realidad, lo que se observa con el plan adoptado por la Asamblea Nacional de las Naciones Unidas en 2015, denominado “Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030”, cuyos objetivos primordiales son reducir su incidencia y tasa de mortalidad en un 90 % para 2030, así como eliminar esta enfermedad por completo de, al menos, 35 países para ese año, y prevenir su rebrote en naciones en donde ya ha sido eliminada (18).

Ahora bien, anualmente, alrededor de 50 millones de mujeres que habitan en regiones endémicas de paludismo, quedan embarazadas, y se estima que 10 mil gestantes y 20 mil niños fallecen producto de su infección durante el embarazo (19, 20). En 2019, el 35 % (n = 12 millones) de los 33 millones de embarazos que se reportaron en 33 naciones africanas, con riesgo moderado a grave de transmitir esta enfermedad, estuvo expuesto a infección por malaria durante dichas gestaciones, principalmente en África Central, cuya prevalencia fue del 40 %, seguido de África Occidental, con un 39 %, y África Oriental y del Sur, con un 24 %. Esta alta prevalencia de malaria gestacional convergió en 822 mil neonatos con bajo peso al nacer, siendo esto un resultado del escaso uso de los servicios de cuidados prenatales, con tratamiento antipalúdico preventivo durante el embarazo. De hecho, se estima que, si más del 80 % de estas gestantes hubiera llevado a cabo estas medidas profilácticas en los 33 países previamente mencionados, se hubieran prevenido alrededor de 56 mil neonatos con bajo peso al nacer (14).

Es importante recordar que la transmisión malárica en Venezuela se localiza en tres focos endémicos, siendo

estos el oriental, conformado por los Estados Sucre, Anzoátegui, Monagas y Delta Amacuro occidental; el occidental, formado por los Estados Portuguesa, Mérida, Barinas, Apure occidental, Táchira, Trujillo y Zulia; y, por último, el meridional, que incluye a los Estados Amazonas, Bolívar, y Apure y Delta Amacuro oriental. De todos estos, los Estados más afectados son Bolívar, Amazonas y Sucre, y la especie más predominante es *P. vivax*, en un 70 %, seguido por *P. falciparum*, en un 25 % a 30 % (11, 21). Cabe resaltar que en Venezuela existe escasez de estudios epidemiológicos publicados acerca de la prevalencia de malaria asociada al embarazo, incluyendo en Bolívar y Amazonas; no obstante, sí se ha podido evidenciar que la mayor parte de esta casuística ha sido producto de infección por *P. vivax*, a diferencia de lo reportado en el resto de los países del mundo, en donde el predominio ha sido de *P. falciparum* (20). Para finales de 2016, se tenían registrados 3107 casos de malaria en el territorio venezolano, un incremento de 76,4 % respecto a 2015 (22). Para 2017, estos se incrementaron en un 76 %, llegando a 316 401, (1) sin tener una estimación certera de cuántos de estos correspondían a embarazadas, aunque se manejan cifras de aproximadamente 2000 gestantes con dicha infección para ese año (23). En 2018, hubo un incremento del 55 % en la incidencia de casos de malaria gestacional en Bolívar, Amazonas y Sucre (11).

La publicación de estudios y casos de malaria asociada al embarazo en el país data de 1895, cuando Razetti y Rísquez reportaron, en la Sociedad de Médicos y Cirujanos, uno de seis casos de etiología palúdica en el embarazo (24, 25). Entre 1943 y 1945, solo hubo nueve casos reportados de malaria congénita de las más de 22 mil gestantes admitidas en la Maternidad “Concepción Palacios”, en Caracas, resultando en un aborto espontáneo, cinco partos pretérmino, dos casos con anemia grave y todas presentaron episodios febriles durante el puerperio (2, 26). Para 1949, ya se habían publicado once casos de malaria congénita, como complicación intrínseca del paludismo en

embarazadas (21, 27, 28). Entre 1953 y 1955, solo hubo un caso registrado de malaria gestacional en la Maternidad “Concepción Palacios” (2, 26). Casi cuarenta años más tarde, siguiendo con esta línea investigativa, Carvajal presentó su tesis de grado en el Hospital Universitario de los Andes, reportando siete casos de malaria congénita. En 2012, Carvajal y cols. (28) reportaron 13 casos de paludismo congénito en un estudio retrospectivo llevado a cabo entre 1992 y 1999, en el Estado Bolívar, y 8 casos más, entre el 2000 y 2011, resaltando que la mayor parte de estas infecciones fueron producto de malaria gestacional adquirida durante el tercer trimestre de embarazo (27, 28).

Entre enero de 2000 y diciembre de 2002, Rodríguez-Morales y cols. (29) reportaron tres casos de embarazadas multíparas, con una edad promedio de 29 años y una edad gestacional promedio de 21 semanas, sin antecedentes obstétricos de abortos espontáneos ni partos pretérmino; quienes fueron admitidas en el Hospital Santos Anibal Dominicci, en el Estado Sucre, por presentar infección malárica por *P. falciparum*. Toda esta pequeña muestra presentó anemia, grave en una de ellas; dos gestantes también desarrollaron trombocitopenia, de las cuales, una presentó trombocitopenia grave, con función renal normal, y sangrado endometrial abundante; la tercera no presentó ninguna complicación fetal ni neonatal.

Entre 2005 y 2006, Gómez y cols. (30) realizaron un estudio descriptivo y transversal, con una muestra de 449 gestantes en la Parroquia San Isidro del Municipio Sifontes, en el Estado Bolívar, evidenciaron una incidencia de 27,4 % de malaria gestacional, de las cuales, 87 % se debieron a infección por *P. vivax*, principalmente durante el segundo trimestre, en un 41,5 %. El 0,8 % de los casos se debió a malaria placentaria. El 71,5 % (n = 321) se encontraba sintomático, y el 26,2 % (n = 118) presentaron anemia. El 3,3 % de los neonatos presentaron bajo peso al nacer, y 5 gestantes presentaron abortos espontáneos.

En 2016, Morao y cols. (20) publicaron un caso de infección malárica en el embarazo por *P. falciparum* y dos mixtos, por *P. vivax* y *P. falciparum*, que atendieron a la Maternidad “Concepción Palacios”, entendiéndose que la prevalencia es pequeña al estar alejada de los centros endémicos, pero igualmente vigente.

Por último, entre febrero y octubre de 2019, Romero y cols. (11) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 52 gestantes, de 15 a 39 años de edad, en el Complejo Universitario Hospital “Ruiz y Páez”, en el Estado Bolívar, de las cuales, el 71 % (n = 37) estaba infectado con *P. vivax*, diagnosticado durante el tercer trimestre de embarazo. Si bien es cierto que, la mayoría no presentó un cuadro grave, el 30 % (n = 13) padeció de anemia grave, y el 44 % (n = 23) presentó al menos una complicación materno-fetal. Por su parte, el 8 % (n = 4) presentó aborto espontáneo y se evidenció una cifra de tres muertes intrauterinas; el 12 % (n = 6), a pesar de haber sufrido de parto pretérmino, no padeció de ninguna otra complicación. Asimismo, un gran porcentaje de esta muestra era adolescente, lo cual no es ninguna coincidencia, considerando que Venezuela ocupó el primer puesto de tasa de fertilidad latinoamericana en este grupo etario, para el año 2018, con 85 nacimientos por cada 1000 jóvenes entre 15 y 19 años de edad. La sintomatología de estas pacientes no distó de aquella reportada por la literatura, siendo la cefalea de fuerte intensidad, el síndrome febril y la anemia grave, los predominantes. Las complicaciones materno-fetales más recurrentes fueron parto pretérmino, aborto espontáneo, muerte intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino y oligoamnios.

Fisiopatología e inmuno-patología

La fisiopatología de la malaria en el embarazo no se ha logrado comprender en su totalidad hasta la fecha. Sin embargo, se sabe que los cambios inmunológicos sufridos durante la gestación predisponen a la paciente a padecer de enfermedades infecciosas con mayor

gravidad, desde influenza, hepatitis E, infecciones herpéticas y/o listéricas, hasta malaria. Y esta susceptibilidad por parte de la embarazada tiende a exacerbar exponencialmente ante infecciones por *P. falciparum*, aumentando su gravedad, particularmente en las primigestas, triplicando este riesgo por encima de las no gestantes, y persistiendo durante el puerperio inmediato (10). Es importante recalcar que el desarrollo vascular de la placenta influye en la evolución gestacional materno-fetal y se lleva a cabo por tres procesos claramente demarcados. El primero es la vasculogénesis que, como su nombre lo indica, consiste en la neoformación de vasos sanguíneos a partir de células precursoras, proceso que se lleva a cabo hasta la edad gestacional de seis semanas. Posteriormente, ocurre la angiogénesis ramificante, en donde también se generan nuevos vasos de aquellos preexistentes hasta las 25 semanas de gestación. Por último, se lleva a cabo la angiogénesis no ramificante, en la que se generan las vellosidades terminales placentarias, donde la difusión de oxígeno y de nutrientes tiene lugar (31). Estos procesos dependen de un equilibrio bidireccional entre factores pro- y antiangiogénicos, regulados principalmente por el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), angiopoyetina 1 y 2, factor de crecimiento placentario (PIGF) y tirosina quinasa 1 soluble tipo sms (sFlt-1) (32). El establecimiento del lecho vascular de la placenta se completa alrededor de la décima segunda semana gestacional, lo que quiere decir que ya para el primer trimestre del embarazo, la gestante puede infectarse con *P. falciparum* (31).

Los mecanismos infecciosos del parásito, así como los efectos adversos y complicaciones materno-fetales asociadas a la infección, se encuentran mediados por una variante de la familia de proteína 1 de la membrana eritrocitaria (PfEMP1), denominada VAR2CSA, antígeno con un peso molecular de 350 kDa, expresado en la superficie de los eritrocitos infectados, la cual se une a su receptor de membrana, es decir, condroitín-sulfato A, glucosaminoglicano unido al sindecano

1 (CD138) en los sincitotrofoblastos de los espacios intervellosos del tejido placentario. VAR2CSA tiene múltiples regiones de dominios similares a unión a Duffy (DBL) y de interdominios, de los cuales DBL 2, 3, 5 y 6 son los que se unen al condroitín-sulfato A. Esta unión induce la migración desde la circulación periférica de los eritrocitos parasitados en el tejido del huésped, proceso denominado secuestro eritrocitario (9,10,33-42), y se produce la liberación de moléculas bioactivas por parte del parásito, incluyendo glicosil-fosfatidil-inositol, estimulando a las células mononucleares maternas (43). Todo esto ocurre en tres fases claramente demarcadas, siendo la fase activa-aguda aquella en donde existe una mínima presencia de parásitos placentarios en depósitos pigmentarios de fibrina; en la fase activa-crónica, aumenta la presencia de dichos parásitos; y en la fase pasada, los pigmentos no presentan parásitos (9).

Si bien es cierto que hasta los momentos no se ha logrado concluir completamente cómo es el mecanismo fisiopatológico del *P. vivax* en la infección malarica en el embarazo, se cree que ambas formas parasitarias comparten los mismos mecanismos citoadherentes, pero este último tiene menor fuerza de interacción dentro del espacio intervelloso y con los vasos sanguíneos placentarios, lo que pudiera explicar por qué, a pesar de que los eritrocitos infectados por *P. vivax* se encuentran en dicho espacio, no suele evidenciarse un incremento en el número de células inflamatorias intervellosas, pero sí de hemozoína, como producto de degradación, en los macrófagos (35). Sin embargo, lo que sí se sabe es que ambas producen desregulación de los factores pro- y antiangiogénicos previamente mencionados, y desencadenan reacciones y respuestas de tipo inflamatorias que alteran la vascularización normal de la placenta y, consecuentemente, el flujo sanguíneo uteroplacentario y el transporte transplacentario de oxígeno y de nutrientes, al disminuir su superficie de difusión, generando restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, bajo peso al nacer y muerte intrauterina (9, 10, 31, 32, 35).

También se produce un incremento de la resistencia del flujo sanguíneo en las arterias placentarias. Asimismo, la infección que ocurre en las etapas tempranas del embarazo, durante el primer trimestre, ocasiona restricción del crecimiento intrauterino en las etapas tardías del mismo, produciendo una disminución del peso de la placenta y, por ende, de su desarrollo vascular, en cualquiera de los tres procesos de vasculogénesis, angiogénesis ramificante o no ramificante, provocando inhibición en la migración trofoblástica uterina, disminución en el volumen de sangre transportada por los espacios intervellosos; lo que se manifiesta clínicamente en el segundo y en el tercer trimestre de gestación. Ahora bien, si la infección ocurre en las etapas tardías del embarazo, la vascularización placentaria tiende a incrementarse por procesos compensatorios que tienden a proteger a la madre y al feto de la disminución del transporte de oxígeno y nutrientes, aunque esto podría desencadenar en la generación de una placenta aumentada de tamaño (31, 34, 42).

Aunado a esto, la infección malárica en el embarazo afecta directamente la vía de la biogénesis de la L-arginina y óxido nítrico, lo que también podría explicar lo que se ha descrito hasta los momentos. La L-arginina es el precursor inmediato de la óxido nítrico-sintetasa, para generar óxido nítrico, cuyos niveles de biodisponibilidad son necesarios para regular los factores proangiogénicos, previamente mencionados, que permiten la vascularización placentaria adecuada, mediante la expresión trofoblástica de VEGF y PIGF, disminuyendo los factores antiangiogénicos. Una vez que esto ocurre, el óxido nítrico actúa como vasodilatador y modifica la hemodinámica maternofetal para permitir el crecimiento fetal óptimo. Cuando existen deficiencias de L-arginina y de óxido nítrico, como se evidencia en la hemólisis inducida por malaria, con su respectiva liberación de hemoglobina celular libre, ocurre una disrupción de la angiogénesis placentaria y su remodelado vascular, aumentando la resistencia vascular de la placenta, vasoconstricción,

disfunción microvascular, insuficiencia placentaria, preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y parto pretérmino (32).

Asimismo, en estas infecciones hay mayor estimulación de la inmunidad materna por activación de los receptores de reconocimiento de patrones antigénicos (PRR), incluyendo los receptores tipo Toll (TLR), inducidos por los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP) parasitario, desencadenando así una respuesta de tipo inflamatoria (32), caracterizada por una potente cascada de citoquinas proinflamatorias que interfieren con las hemodinámicas útero-placentarias y producen el cuadro de intervellositis (35, 44). Es imprescindible tomar en consideración que las respuestas inmunológicas generadas por *Plasmodium* spp. dependen de la variabilidad antigénica de la cepa parasitaria; su genotipo y fenotipo; el tipo de antígeno reconocido por los receptores de las células presentadoras de antígeno; y el tipo de receptor que reconoce dicho antígeno, como los tipos Toll, basureros, Fcγ o de complemento (45).

Durante un embarazo normal, el factor de crecimiento tumoral (FCT)-β, interleuquina (IL)-1 e IL-6 activan a las células Th17, lo que lleva a la producción de IL-17, como potente inductor inflamatorio, proceso indispensable para que se lleve a cabo la implantación. Acto seguido, se produce un cambio dirigido hacia las respuestas de tipo Th2, con la consecuente liberación de IL-4, IL-9 e IL-10, proceso controlado por los linfocitos T reguladores, permitiendo el crecimiento de las células deciduales y trofoblásticas en la placenta. En cambio, en la infección malárica asociada al embarazo, se alteran las respuestas inmunológicas de las células presentadoras de antígeno y, al mismo tiempo, se promueve un aumento de las células reguladoras, lo que genera un desequilibrio inmunológico; que se traduce en inmunodeficiencias de linfocitos *T helper*. En las placentas infectadas por *Plasmodium* spp., se produce una sobreactivación de citoquinas proinflamatorias, incluyendo factor de necrosis

tumoral (FNT), IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12, aumentando la expresión del complejo de histocompatibilidad tipo II (MHC-II). FNT- α e IL-6 estimulan la producción linfocitaria de citoquinas Th2, incluyendo IL-10. IL-6 también induce la producción de IL-17 por parte de los linfocitos Th17, cuyas respuestas inflamatorias pueden provocar un estado gestacional deletéreo. IL-12 estimula la producción de interferón (IFN)- γ , la cual aumenta el riesgo de presentar contracciones uterinas, produce un incremento de los niveles de óxido nítrico y de radicales libres, y también permite activar a los linfocitos NK, conocidos como células proaborto. FNT- α estimula la citoadherencia eritrocitaria y, junto a las prostaglandinas, puede inducir un parto pretérmino. Tanto la infiltración inflamatoria como la acumulación macrofágica en la placenta reducen el compartimiento intervelloso maternofetal, induciendo un bajo peso al nacer. IL-10 se considera una citoquina protectora de los procesos inmunopatológicos de la infección malárica, al ser una molécula antiinflamatoria que inhibe la producción de FNT- α , IL-1 e IL-6. Por lo tanto, bajas concentraciones de IL-10, asociadas a altas concentraciones de IL-17, se relacionan con bajo peso fetal. También se ha evidenciado que bajos niveles de IL-5 se asocian a mayor riesgo de presentar partos pretérmino y neonatos pequeños para su edad gestacional (43, 45, 46). Esta tormenta de citoquinas provoca desórdenes en el transporte de aminoácidos y glucosa, así como en la expresión y distribución de las moléculas transportadoras de nutrientes y hormonas de crecimiento (34, 42).

La infección por malaria en el embarazo produce, a su vez, una activación del sistema de complemento, a nivel sistémico y en la interfaz madre-feto, con incremento excesivo de C1q, C3d, C4, C9, C3aR y C5aR, induciendo un estado proinflamatorio en dicha interfaz por inducción sinérgica de la cascada inflamatoria asociada al complemento. Esto también produce desregulación de los factores proangiogénicos, incluyendo VEGF, sFIT-1 y angiopoyetinas 1 y 2, así

como alteración del neurodesarrollo fetal, impidiendo que se lleve a cabo una optimización del complejo neuronal intrínseco del feto. Del mismo modo, la depleción de óxido nítrico, la cascada proinflamatoria y el estrés oxidativo aumentan los niveles extracelulares de hemoglobina y del grupo hemo, generando la producción y liberación de radicales libres, activación del sistema del complemento, efectos proinflamatorios y procoagulantes, adhesión plaquetaria y leucocitaria, muerte celular y disfunción endotelial, daño microvascular, sobre todo a nivel placentario, disfunción multiorgánica, particularmente lesión renal, y enfermedad grave (32, 47); es decir, esto desencadena un cuadro de insuficiencia placentaria aguda reversible, caracterizada por degeneración de las vellosidades coriónicas, deposición de fibrina y pigmento malárico, inflamación de la membrana basal placentaria y acumulación macrofágica en los espacios intervelllosos (35).

Las gestantes desarrollan anticuerpos anti-VAR2CSA posterior a una sola exposición ante los parásitos placentarios, por lo que estudios destinados a anticuerpos dirigidos hacia epítomos inmunogénicos no polimórficos podrían proveer información acerca de la historia de exposición de la embarazada. Es decir, seropositividad para VAR2CSA, con su respectiva cascada de IgG, constituye un indicativo de infección adquirida durante el período de gestación (33). Las primigestas de las áreas de alta transmisión están más propensas a padecer de la infección, pero desarrollan una mayor inmunidad específica que le confiere una mayor protección en sus siguientes embarazos, a diferencia de aquellas que habitan en áreas con menos transmisión, ya que no cuentan con esa protección inmunogénica, por lo que, si adquieren la enfermedad, la presentación clínica tenderá a ser más grave. Las multíparas que habitan en zonas de baja transmisión tampoco tienen los anticuerpos anti-VAR2CSA que resultan de las infecciones previas durante el embarazo (10).

Manifestaciones clínicas y complicaciones materno-fetales

Clínicamente, la malaria en el embarazo puede ser grave o no grave, dependiendo de la inmunidad materna y de la endemicidad de la zona geográfica en las que las gestantes habiten (9, 10). El período de incubación puede variar de siete días a meses, posterior a la picada del mosquito, dependiendo de la inmunidad y uso de medicamentos profilácticos, pero usualmente tiende a oscilar entre 7 y 30 días (10). La sintomatología inicial suele ser inespecífica, destacando la fiebre, escalofríos, cefalea, malestar y debilidad generalizada, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, incluso, las pacientes pueden ser asintomáticas. En cambio, la presentación grave en las embarazadas, tal como define la Organización Mundial de la Salud (OMS), se caracteriza por uno o más de estos criterios: deterioro neurológico, anemia normocítica grave, lesión renal, síndrome de distrés respiratorio agudo, hipotensión, hipoglicemia, coagulación intravascular diseminada, acidosis, ictericia, hemorragias espontáneas, hemoglobinuria, edema agudo de pulmón convulsiones generalizadas a repetición, malaria cerebral, y parasitemia mayor a 5%. Las gestantes, al tener un estado de inmunosupresión, son más propensas a padecer de secuestro parasitario por parte de la placenta, lo que incrementa el riesgo de presentar malaria grave y, por ende, aumentan las complicaciones materno-fetales. De hecho, las embarazadas que cursan con esta infección y alguna comorbilidad, particularmente infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un mayor riesgo de presentar malaria grave con más complicaciones materno-fetales que aquellas pacientes VIH negativas (9, 10).

P. falciparum causa los efectos adversos del embarazo, tanto para la madre como para el feto, y, con menos frecuencia, *P. vivax*. *P. knowlesi* es infrecuente durante la gestación, y puede asociarse a parto pretérmino, bajo peso al nacer y anemia materna. Muy poco se

sabe acerca de los efectos de *P. ovale* y *P. malariae* en las gestantes. La infección por *P. vivax* no solo puede desencadenar múltiples episodios maláricos por reinfección o recaída, sino que también es más prevalente en los países latinoamericanos, donde la inmunidad adquirida depende de la gravidez, no se conoce completamente y está inconsistentemente reportada (8, 47-49). La prevalencia de la malaria aumenta en los dos primeros trimestres del embarazo y el riesgo puede no retornar inmediatamente después del parto, a sus niveles pregestacionales (34). En este punto, es común que ocurra la parasitemia de baja densidad, particularmente por las infecciones preconcepcionales adquiridas. Sin embargo, estas infecciones tienden a multiplicarse y a convertirse en parasitemias de alta densidad, sobre todo en primigestas, posterior a la formación del complejo VAR2CSA-condoritin-sulfato A en el sincitotrofoblasto (33).

En las zonas con alta transmisión, la prevalencia es mayor en las gestantes jóvenes, en primigestas o en multigestas con su segundo embarazo, y en mujeres con comorbilidades, particularmente VIH (34). En las regiones con menor endemicidad y más inestabilidad en la transmisión de la enfermedad, las gestantes tienden a ser más sintomáticas y a presentar más complicaciones materno-fetales, incluyendo anemia materna grave, disfunción hepática, partos pretérmino, fetos de bajo peso al nacer, y malaria congénita (11); y este riesgo aumenta significativamente cuando se viaja a una zona con aún mayor endemicidad y transmisibilidad (29). De hecho, en una muestra de 542 embarazadas con infección principalmente por *P. falciparum* importada, reportada por Käser y cols. (50) entre 1991 y 2014, el 9 % (n = 46) padeció de malaria grave, presentando complicaciones como malaria cerebral, anemia grave, edema agudo de pulmón, coagulación intravascular diseminada, hemorragias posparto, hipotensión arterial, y síndrome de distrés respiratorio agudo (51). Sin embargo, el embarazo tiene el potencial de exacerbar el cuadro infeccioso de malaria, elevando exponencialmente su letalidad; de hecho, el parto

puede agudizar su infección crónica, comprometiendo el sistema cardiovascular de la púérpera (2, 14, 52).

En líneas generales, las infecciones palúdicas producen del 3 % al 15 % de los casos de anemia, la cual resulta de la depleción de eritrocitos no parasitados con liberación de merozoitos, destrucción inmunológica de eritrocitos parasitados, pérdida de la deformabilidad del glóbulo rojo, y/o de la disfunción de la médula ósea que genera un proceso de eritropoyesis inefectiva. Pero, de estos, el 25 % de los mismos constituyen casos de anemia grave en las embarazadas que habitan en regiones endémicas, producto del secuestro eritrocitario placentario, hemólisis, eritropoyesis inefectiva, inhibición de la liberación de reticulocitos, destrucción prematura de los eritrocitos durante su fase de maduración en la médula ósea, e/o hiperesplenismo (2, 14, 35, 52-56). La anemia grave se define como valores de hemoglobina menores a 7 g/dl y esta puede ocasionarle a la gestante con infección malárica una alta morbimortalidad maternofetal y complicaciones como fetos de bajo peso al nacer, parto pretérmino y muerte por hemorragia posparto. En la infección por *P. vivax*, la anemia materna tiende a ser más leve (9, 11).

Si bien es cierto que la malaria gestacional puede afectar la transferencia transplacentaria de anticuerpos hacia el feto, disminuyendo sus respuestas inmunes ante diversos patógenos, e incrementando el riesgo de malaria congénita, malaria y anemia en el niño, enfermedades febriles, e hipertensión arterial sistólica infantil (34, 57-61), es la malaria placentaria la que constituye la ruta principal mediante la cual esta infección asociada al embarazo puede originar efectos adversos perinatales, independientemente de si la madre se encuentra sintomática o no; duplicando el riesgo de muerte intrauterina (9, 56, 62). Mientras que, con respecto a la malaria congénita, existen factores que pueden proteger relativamente al feto de adquirir esta patología, incluyendo la inmunidad materna adquirida con anterioridad, la proporción de hemoglobina fetal y la infección por *P. vivax* (63).

En ese sentido, las complicaciones fetales incluyen aborto espontáneo, feto de bajo peso al nacer (menor a 2500 gramos) producto de la restricción del crecimiento intrauterino, y parto pretérmino (menos de 37 semanas de gestación) (10, 64-69). La parasitemia materna periférica también se encuentra asociada con efectos adversos en el infante, incluyendo anemia, mortalidad neonatal e infantil, y malaria congénita. Los síntomas de esta última tienden a aparecer entre los 10 y 30 días de nacimiento e incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, trombocitopenia e intolerancia alimenticia (10). De hecho, se estima que alrededor de 100 mil niños mueren anualmente producto de infección por malaria, como consecuencia de partos pretérmino, bajo peso al nacer y anemia neonatal (64). Las infecciones de *P. vivax* durante el primer trimestre tienden a asociarse con bajo peso y talla al nacer, así como disminución del desarrollo del perímetro cefálico fetal. El bajo peso al nacer aumenta la morbimortalidad neonatal, inhibe su crecimiento adecuado, y puede desencadenar, en un futuro, retraso del desarrollo psicomotor en el neonato, siendo un factor de riesgo en el aumento de la mortalidad perinatal, neonatal e infantil (2, 14, 52); y pudiendo provocar enfermedades crónicas en la adultez (47).

Por otra parte, estudios han permitido demostrar que el riesgo de presentar malaria placentaria se incrementa en aquellas embarazadas con mayor carga parasitaria y de episodios clínicos de malaria, entendiéndose por esto como dos o más episodios de infección sintomática o más de 50 % de muestras positivas para amplificación isotérmica mediada por bucle o *loop*, como técnica de amplificación de ADN, incrementando la incidencia de parto pretérmino, disminución de la velocidad de crecimiento fetal y neonatos pequeños para su edad gestacional, pudiendo definir este último como peso neonatal que se encuentra por debajo del percentil diez del que deberían tener para su edad gestacional, pudiendo duplicar el riesgo de presentar infección malárica (9, 62, 64, 70). Esto se evidenció en el estudio llevado a cabo por Tran y cols. (64) en

228 gestantes, en donde las primigestas presentaron mayor incidencia de malaria placentaria; en el caso de las múltiparas, las probabilidades de padecer de dicha presentación aumentaban 14 % con el paso de cada semana gestacional desde el inicio del cuadro clínico.

Dos de las complicaciones materno-fetales más recurrentes son aborto espontáneo o muerte intrauterina durante el primer trimestre, especialmente en primigestas, y parto pretérmino (2, 14, 52). Existe una relación cuantitativa entre la infección por *P. falciparum*, en mayor medida, y *P. vivax*, con el aumento del riesgo de sufrir muerte intrauterina. De hecho, alrededor del 20 % de todas estas muertes en África Subsahariana se atribuyen a malaria en el embarazo por *P. falciparum*, particularmente en áreas de endemicidad baja a intermedia. Moore y cols. (71), en su revisión sistemática y metaanálisis, determinaron que estas probabilidades aumentan significativamente en aquellas infecciones por *P. falciparum* detectadas en muestras placentarias y de sangre periférica durante el parto, y tienden a disminuir, más no a desaparecer, a pesar de que la infección haya sido debidamente tratada durante el embarazo; lo cual no ocurre con la infección por *P. vivax*. Por otro lado, el mecanismo mediante el cual la infección malarica induce un parto pretérmino todavía no se conoce a ciencia cierta, pero se piensa que es producto de la insuficiencia placentaria que ocurre en la malaria placentaria, que también induce la restricción del crecimiento intrauterino y provoca una disminución de la relación feto/peso de la placenta (72). Kapsi y cols. (73), y Lufele y cols. (74) evidenciaron mayor relación de partos pretérmino en gestantes con malaria placentaria, particularmente en aquellas candidatas a inducción temprana del parto. Estudios han demostrado que la infección por *P. falciparum* genera un menor volumen placentario, a diferencia del *P. vivax*, en donde no existe alteración del volumen de la placenta. La inflamación placentaria, producto de este último, provoca engrosamiento de dicho tejido, lo que podría explicar la aparición de otras complicaciones a lo largo del embarazo,

incluyendo sangrado vaginal, contracciones uterinas, pérdida del líquido amniótico, muerte intrauterina y abortos espontáneos. Dicho engrosamiento podría surgir de un mecanismo compensatorio generado por la anemia materna, aunque esto amerita estudios más exhaustivos (35).

Los estudios de velocimetría *doppler* realizados en regiones endémicas de malaria han permitido demostrar los cambios en el flujo sanguíneo materno-fetal durante el embarazo, lo que conlleva a restricción del crecimiento intrauterino y a fetos de bajo peso al nacer, sobre todo por infección por *P. falciparum*. No obstante, cuando ocurre infección temprana, el marcador más apropiado para estimar dicha restricción es la circunferencia cefálica fetal. Asimismo, con estos estudios se ha podido observar un mayor distrés hemodinámico transitorio en la circulación placentaria, con aumento de su resistencia, producto de la degradación de los lechos vasculares causados por la degeneración de las vellosidades coriónicas, llevando a que estas se ramifiquen y capilaricen más, como proceso adaptativo (35).

Otra de las complicaciones más frecuentes por infección por *P. vivax* es la pérdida del bienestar fetal, manifestándose como taquicardia en el feto, como resultado de un aumento en su gasto cardíaco, así como también incremento de su presión arterial y redistribución de su gasto cardíaco a otros órganos blanco. Estos también tienden a presentar disminución de su diámetro biparietal y de su circunferencia cefálica (35). Dombrowski y cols. (47) evidenciaron la relación existente entre la infección por *P. falciparum* con el aumento de la incidencia de disminución de la circunferencia cefálica neonatal y de microcefalia ($p < 0,05$). Esto puede deberse a la cascada inflamatoria que se produce durante este proceso infeccioso, generando alteraciones histopatológicas asociadas al desbalance en la producción de factores pro- y antiangiogénicos a nivel placentario. Esto desencadena un estado de hipoxia o isquemia, y de

estrés oxidativo, que altera el transporte de nutrientes y gases respiratorios hacia el feto, produciendo estas malformaciones craneales y alteraciones en el desarrollo intrauterino (47).

Por último, es preponderante tomar en consideración que la mayoría de las infecciones maláricas asociadas al embarazo en países endémicos, son submicroscópicas (45, 75, 76). Las monoinfecciones submicroscópicas por *P. falciparum* se asocian a mayores índices de anemia materna. Las monoinfecciones submicroscópicas de *P. vivax* no tienden a generar complicaciones materno-fetales graves. En cambio, las infecciones submicroscópicas mixtas, aumentan el riesgo de presentar parto pretérmino (77). Kalinjuma y cols. (13) pudieron determinar que la desnutrición se asocia a menor riesgo de malaria placentaria submicroscópica, a pesar que esta debilita la inmunidad humoral antimalárica; lo contrario ocurre con la obesidad. Lo primero podría explicarse porque las embarazadas con deficiencia de macronutrientes tienden a carecer de micronutrientes esenciales, principalmente hierro, el cual disminuye, a su vez, los riesgos de padecer de infección malárica durante el embarazo, exacerbando el cuadro clínico de la anemia. La anemia y la falta de uso de profilaxis antimalárica también son factores de riesgo de malaria en el embarazo en zonas endémicas.

Métodos diagnósticos

El método más clásico y ampliamente utilizado para diagnosticar infecciones maláricas es la microscopía (78), sobre todo para *P. falciparum*, ya que la baja parasitemia que acompaña a las infecciones por *P. vivax* dificultan el diagnóstico. Una vez que se toma la muestra de sangre periférica, generalmente del pulpejo de los dedos, esta se tiñe con la tinción de Giemsa, y se examina bajo aceite de inmersión, evidenciando la presencia de los eritrocitos parasitados. La mayoría de los equipos permiten detectar 20 parásitos/ μ l, aunque, por supuesto, dependiendo de los avances tecnológicos de los mismos, hay algunos que permiten detectar entre

100 y 500 parásitos/ μ l; aumentando exponencialmente sus costos (79). En las gestantes, se recomienda realizar tres gotas gruesas y, por lo menos, una durante los picos febriles. Asimismo, a los neonatos de madres con infección palúdica se les debe realizar una gota gruesa al momento del parto, tomando dos muestras: una de la cara materna placentaria y otra del cordón umbilical. Posteriormente, a ese niño se le debe realizar una semanal durante 28 días (20). Cabe acotar que la detección parasitaria en estas muestras de embarazadas es de 5 % a 50 %, ya que tiene menor sensibilidad que otros métodos diagnósticos; aunado a esto, el secuestro eritrocitario placentario generalmente arroja resultados negativos. Ahora bien, las gotas gruesas de sangre de los espacios intervillosos placentarios tienen mayor sensibilidad diagnóstica (79).

Por supuesto, la gota gruesa no es la única opción existente. También se pueden mencionar las pruebas de diagnóstico rápido, cuyo uso ha ido creciendo exponencialmente a nivel global, desde 1990 (80), principalmente para casos sintomáticos acompañados de alta parasitemia (78), superior a 200 parásitos/ μ l (34). En su mayoría, estas pruebas inmunocromatográficas, las cuales son no cuantitativas, son tiras de nitrocelulosa que contienen anticuerpos antiproteína 2 rica en histidina (HRP-2), lactato deshidrogenasa (pLDH) y aldolasa (79-81); antígenos específicos o no para *P. falciparum*. Una vez que se produce el inmunocomplejo antígeno-anticuerpo, se captura en una fase inmóvil que produce una línea visible y coloreada, que indica que existe infección malárica. El primero permite el diagnóstico de malaria asociada al embarazo, sobre todo cuando los parásitos se encuentran en tejido placentario, presentando una sensibilidad de 50 % - 90 % y una especificidad de 76 % - 99 % (79, 82); sin embargo, una vez que se trata la infección, los niveles de HRP-2 tienden a disminuir, por lo que no se recomienda el uso de esta prueba en ese momento, para evitar falsos positivos, a diferencia de las pruebas de pLDH, que sí se pueden utilizar posterior al tratamiento específico. De hecho,

estas últimas han mostrado mayor especificidad para *P. vivax* (79). Las pruebas de diagnóstico rápido han sido de gran utilidad como *screening* en las consultas prenatales; pero, al momento del parto, estas pueden no detectar malaria placentaria que podría ser diagnosticada histopatológicamente (34). Incluso, se ha demostrado que su utilidad en gestantes asintomáticas es prácticamente nula, por lo que se deben utilizar otras pruebas diagnósticas en estos casos específicos (83).

Por su parte, el estudio histológico de biopsia de la cara materna del tejido placentario (79) tiene alta sensibilidad para detectar una infección malárica activa o pasada (78, 84, 85), permitiendo clasificarlas en agudas, si los parásitos presentes no causan ningún cambio, o crónicas, si hay presencia de células inmunes y pigmento malárico (79). Las infecciones pasadas tienden a presentar acumulación de hemozoína en depósitos de fibrina; mientras que, en las activas, hay evidencia de intervellositis, por la presencia de infiltrados leucocitarios (78, 86). En las infecciones crónicas, se suele evidenciar necrosis fibrinoide, engrosamiento de la membrana basal placentaria, nudos sincitiales e infiltrados mononucleares en los espacios intervellosos; lo que se considera como un mal pronóstico clínico para la embarazada (79). Pero, cuando no se puede llevar a cabo el estudio histológico de la placenta, se recomienda realizar el método diagnóstico de reacción en cadena de polimerasa (PCR), el cual, además de ser altamente sensible, es cuantitativo y permite detectar parasitemia de baja densidad. Sin embargo, entre sus limitantes se puede mencionar que su realización conlleva una gran cantidad de tiempo, así como laboratorios altamente especializados (34, 78, 79).

Existen otros métodos altamente potenciales para diagnosticar la malaria asociada en el embarazo, como lo son la citometría de flujo, espectrometría de masa y amplificación isotérmica mediada por bucle o *loop*. Sin embargo, es imperativo combinar todos los métodos

descritos con el uso del ultrasonido en cada una de las consultas prenatales para monitorizar el crecimiento fetal y determinar sus posibles riesgos, sobre todo en primigestas y gestantes asintomáticas o con cargas parasitarias bajas; particularmente a las 8-14 semanas y 18-24 semanas. De esta forma, se puede categorizar a las embarazadas con altos riesgos de presentar complicaciones materno-fetales, incluyendo parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y/o síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia) (79).

Prevención y tratamiento

Considerando que el binomio madre-feto presenta una alta susceptibilidad a padecer de las complicaciones de la infección malárica, es imperativo tratar a las embarazadas con la mayor antelación posible (20), pero, también se deben tomar las medidas preventivas más idóneas para estas, incluyendo el uso de mosquiteros impregnados con piretrina y de repelentes apropiados y autorizados para ser usados en gestantes; así como el uso de camisas mangas largas y pantalones, y la abstención de viajes a zonas endémicas (21, 87). La OMS también recomienda el uso de sulfadoxina-piremetamina intermitente, pero solamente en países con prevalencia elevada, es decir, esto no se aplicaría en Venezuela. En caso de no contar con estos, el uso combinado de dihidroartemisinina-piperaquina podría ser un sustituto adecuado para los mismos (21, 78, 87-91). Incluso, se han realizado estudios que han demostrado la posible efectividad de la combinación profiláctica de azitromicina con sulfadoxina-piremetamina intermitente (92). Todavía se sigue estudiando el uso de trimetropim-sulfametoxazol por sus efectos adversos en la madre y el feto (93).

El tratamiento farmacológico en la malaria no complicada, por *P. falciparum*, depende del trimestre de gestación. En el primer trimestre, los fármacos antimaláricos por excelencia son la quinina por vía oral

(10 mg/kg cada 8 horas por 7 días) con clindamicina (5 mg/kg/dosis cada 8 horas por 7 días); si esta última no se encuentra disponible, la monoterapia con quinina también es funcional, así como la combinación de artesunato con clindamicina, como segunda línea. Siempre se debe vigilar de cerca la evolución de la gestante tratada con quinina, sobre todo por sus posibles efectos adversos, incluyendo tinnitus, hipoacusia, mareo e hipotensión postural. Durante el segundo y tercer trimestre, se recomienda el uso de la terapia combinada con artemisina, puesto que esta reduce la carga parasitaria el primer día de terapia y el segundo compuesto, si bien tiene un efecto un poco más retardado, elimina los parásitos residuales, previniendo una nueva exacerbación de la infección malárica. Esta terapia incluye las combinaciones de artemeter con lumefantrina, dihidroartemisinina con piperquina, artesunato oral con mefloquina, artesunato oral con amodiaquina, y artesunato oral con sulfadoxina-piremetamina. Como primera opción se puede utilizar artemeter con lumefantrina, o mefloquina (25 mg/kg en dos dosis, divididas en 15 mg/kg y 10 mg/kg) con artesunato oral (4 mg/kg por 3 días) (21, 78, 86, 94).

En cambio, en el caso *P. vivax* y *P. malariae*, la cloroquina vía oral (25 mg/kg por 3 días) todavía se considera como el tratamiento óptimo y seguro para eliminar las formas asexuales sanguíneas y gametocitos, no los hipnozoítos, a pesar de que ya se ha ido demostrando más resistencia, progresivamente. El uso de la terapia combinada con artemisina ha demostrado beneficios, a su vez, a excepción de la combinación artesunato-sulfadoxina-piremetamina. Sin embargo, es imprescindible recordar que el efecto teratogénico de la primaquina hace que esta esté contraindicada en el embarazo, principalmente por los riesgos de inducir hemólisis grave en los pacientes con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. No obstante, sí se le puede indicar a las púerperas con dosis de 15 mg/día por 14 días, cuando la infección malárica es por *P. vivax*. Mientras que, en la malaria grave, el tratamiento de elección es el artesunato por

vía parenteral, en dosis máxima (21, 78, 84, 95, 96).

Se ha demostrado que el uso de dos dosis de mefloquina preventiva intermitente, en las gestantes con malaria, sin infección por VIH, reduce en un 35 % el riesgo de parasitemia materna periférica al momento del parto, así como el de anemia materna en un 16 %, en comparación con el uso de sulfadoxina-piremetamina intermitente, sin efectos adversos de importancia de la primera. Sin embargo, las pacientes sí pueden presentar más náuseas, vómitos, astenia y mareo. Mientras que, en las gestantes VIH positivas, se recomienda la terapia combinada de tres dosis de mefloquina intermitente preventiva con cotrimoxazol profiláctico, reduciendo el riesgo de parasitemia materna periférica al momento del parto en un 48 %, y de malaria placentaria en un 72 % (97).

Es bien sabido que, durante años, se han estado llevando a cabo estudios relacionados a la profilaxis antimalárica. La generación de anticuerpos naturales, particularmente de aquellos que actúan en contra de la proteína antigénica de 190-230 kDa en la superficie de *P. vivax*, denominada MSP-119, se ha asociado a mayor protección en contra de malaria en mujeres no embarazadas, mientras que los anticuerpos anti-VIR y proteínas de unión a Duffy (DBP) han protegido a las gestantes de complicaciones maternofetales, incluyendo bajo peso al nacer, así como también la Ig G anti-DBL1 y DBL2, anti condroitin-sulfato A y anti-VAR2CSA, protegiendo a las embarazadas de padecer de infección placentaria, parto pretérmino y anemia materna (34, 47, 98). Sin embargo, la evolución científica, en su búsqueda perenne por el mayor potencial protector, logró uno de las más importantes, impactantes y esperanzadores avances en la profilaxis de la malaria. El pasado 06 de octubre de 2021, la OMS aprobó la vacuna RTS,S/AS01 anti- *P. falciparum*, siendo la primera vacuna aprobada en contra de esta o de cualquier otra infección parasitaria, obtenida de la etapa preeritrocítica del parásito y dirigida hacia el

estadio esporozoítico o hacia el hepatocito infectado. Por ahora, solo se aprobó para ser utilizada en niños, pero esto representa un avance y una esperanza para grupos poblaciones más vulnerables, como las embarazadas. Cabe resaltar que solo funciona en contra de *P. falciparum*, por lo que hay que esperar a que las otras formas palúdicas, como *P. vivax*, presente en Venezuela, puedan ser protegidos mediante esta forma inmunogénica (99, 100).

Por último, es imprescindible recordar que los casos de malaria asociada al embarazo deben manejarse de forma interdisciplinaria, creando un equipo entre el médico ginecoobstetra y el infectólogo. No solamente se debe monitorizar regular y estrictamente la dinámica uterina, sino también los niveles de glicemia maternoneonatal, preferiblemente cada 8 a 12 horas, y los de hemoglobina neonatal; descartándose los casos de malaria congénita. Si los niveles de hemoglobina materna se encuentran por debajo de 7 g/dl, debe recibir inmediatamente una transfusión sanguínea. Asimismo, se debe monitorizar los posibles efectos adversos producto del tratamiento antimalárico farmacológico previamente descrito, y si existen sospechas de infección bacteriana secundaria o asociada, es crucial tomar los cultivos que sean pertinentes, incluyendo hemocultivo y urocultivo, e iniciar la terapia empírica con los antimicrobianos de elección (21).

CONCLUSIÓN

Con esta revisión narrativa, se constató la importancia de conocer las características médicas y demográficas acerca de la malaria asociada al embarazo, pudiendo evidenciar lo deletéreas que pueden ser sus complicaciones en el binomio madre-feto de seguir avanzando la infección. Se exalta y reitera la importancia de tener nociones acerca de esta problemática por diversas razones: 1. La falta de cifras y data oficial

actualizada, a nivel nacional, respecto a la prevalencia e incidencia de las infecciones maláricas asociadas al embarazo, es profundamente preocupante, sobre todo al tener tantos focos en la topografía venezolana; por lo tanto, se invita a las autoridades competentes a cumplir su rol en la publicación de información epidemiológica actualizada y mantenida al día, respecto a las gestantes que padecen de malaria. 2. Las gestantes constituyen uno de los grupos poblaciones más vulnerables y expuestos a esta parasitosis, siempre duplicando el riesgo de infectar al feto. Los autores concuerdan que este tema debe ser profundizado en los estudios médicos y académicos de pregrado y de posgrado en el país. Conocer es prevenir y con la llegada de una nueva vacuna antimalárica en niños, las esperanzas se fusionan más para poder concebir una nueva protección a las gestantes.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Grillet ME, Hernández-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Vincenti-Gonzalez MF, *et al.* Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(5):e149-e161. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30757-6.
2. Maekelt A. Patología tropical. En: Zighelboim I, Guariglia D. Clínica obstétrica. 3ra ed. Caracas, Venezuela: Editorial Disinlimed C.A.; 2007. p. 745-53.
3. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. *Med Clin (Barc).* 2020;155(9):395-402. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.010.
4. Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet.* 2018;391(10130):1608-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30324-6.
5. Basu S, Sahi PK. Malaria: An Update. *Indian J Pediatr.* 2017;84(7):521-528. DOI: 10.1007/s12098-017-2332-2.
6. Moxon CA, Gibbins MP, McGuinness D, Milner DA Jr, Marti M. New Insights into malaria pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:315-343. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640.

7. Milner DA Jr. Malaria pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(1):a025569. DOI: 10.1101/cshperspect.a025569.
8. Cardona-Arias JA, Salas-Zapata WA, Carmona-Fonseca J. Perfil de investigaciones en malaria asociada al embarazo: revisión sistemática 1925-2018. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2020 [consultado 19 de septiembre de 2021];38(3):e338621. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/338621/20802575>
9. Zakama AK, Gaw SL. Malaria in pregnancy: What the obstetric provider in nonendemic areas needs to know. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(9):546-556. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000704.
10. McKinney KL, Wu HM, Tan KR, Gutman JR. Malaria in the pregnant traveler. *J Travel Med.* 2020;27(4):taaa074. DOI: 10.1093/jtm/taaa074.
11. Romero M, Leiba E, Carrión-Nessi FS, Freitas-De Nobrega DC, Kaid-Bay S, Gamardo ÁF, *et al.* Malaria in pregnancy complications in Southern Venezuela. *Malar J.* 2021;20(1):186. DOI: 10.1186/s12936-021-03728-9.
12. Pincelli A, Neves PAR, Lourenço BH, Corder RM, Malta MB, Sampaio-Silva J, *et al.* The Hidden Burden of *Plasmodium vivax* Malaria in Pregnancy in the Amazon: An Observational Study in Northwestern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(1):73-83. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0135.
13. Kalinjuma AV, Darling AM, Mugusi FM, Abioye AI, Okumu FO, Aboud S, *et al.* Factors associated with sub-microscopic placental malaria and its association with adverse pregnancy outcomes among HIV-negative women in Dar es Salaam, Tanzania: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):796. DOI: 10.1186/s12879-020-05521-6.
14. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO Team - Global Malaria Programme. World Malaria Report; 30 de noviembre de 2020 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
15. World Health Organization [Internet]. Republic of Congo: WHO Regional Office for Africa. Message from the WHO Regional Director for Africa, Dr Matshidiso Moeti, on World Malaria Day 2021; 22 de abril de 2021 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://whotogowhoafro.ccmaster.newsweaver.com/jku37xzkcl/tt0dvxwioff6ct8pa3ilzy?email=true&lang=en&a=1&p=59206377&t=32081218>
16. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. Malaria; 1 de abril de 2021 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
17. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, D.C.: OPS. Paludismo; [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/paludismo>
18. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO Team - Global Malaria Programme. Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030; 30 de noviembre de 2020 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564991>
19. Ahmadal-Agroudi M, Abd El-Mawla Megahed L, Abdallah EM, Aly Morsy T. Amini overview of malaria in pregnancy. *J Egypt Soc Parasitol* [Internet]. 2017 [consultado 19 de septiembre de 2021];47(1):177-96. Disponible en: <https://platform.almanhal.com/Reader/Articles/126824>
20. Morao A, Flores G, Escudero P, Cabrera-Figallo C, Alcázar-Morán B, Zúñiga-Bajaña K. Complicaciones materno-fetales en la malaria gestacional. *Rev Latin Perinat* [Internet]. 2016 [consultado 19 de septiembre de 2021];19(2):107-12. Disponible en: http://revperinatologia.com/images/articulos_nuevos/7_Complicaciones_materno_fetales_en_la_malaria_gestacional.pdf
21. Carvajal A, Hernández M, Ortiz A, Puche D, Pérez Wulf J, Larrazábal N, *et al.* Consenso de infecciones en embarazadas. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2014 [consultado 19 de septiembre de 2021];25(2):69-119. Disponible en: <https://www.svinfectologia.org/images/stories/consensos/Carvajal%20A.%20InfeccionesEmbarazada.pdf>
22. Ministerio del Poder Popular para la Salud [Internet]. Caracas, Venezuela: MPPS. Boletín Epidemiológico. Semana Epidemiológica Número 52 de 2016. Edición LX; 2016 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/>
23. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK. La malaria en el embarazo en Venezuela: ¿otra epidemia por reconocer en el país? *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [consultado 19 de septiembre de 2021];78(4):337-8. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/saciverrevista.php>
24. Razetti L. Paludismo puerperal. *Gac Med Caracas.* 1895;3(5):25-52.
25. Rísquez FA. Puerperalidad y paludismo. *Gac Med Caracas.* 1895;5:25-52.
26. Agüero O, Aurrecochea JM, Marcano Rivas A. Enfermedades tropicales y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1957;17:170-93.
27. Ruiz M, Guerra K, Rodríguez A, Fajardo R, Useche J. Malaria congénita. *Salus* [Internet]. 2018

- [consultado 19 de septiembre de 2021];22(3):27-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3759/375964054006/html/index.html>
28. Carvajal-Sánchez CA, Guerrero-Chirino MJ, Hernández-Rondón ADV. Malaria congénita. Estudio retrospectivo 2000-2011. Ciudad Guayana-Estado Bolívar. Arch Venez Puer Ped [Internet]. 2012 [consultado 19 de septiembre de 2021];75(4):96-9. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492012000400002
 29. Rodríguez-Morales AJ, Arria M, Sánchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, *et al.* Outcomes of imported malaria during pregnancy within Venezuelan states: implications for travel advice. J Travel Med. 2007;14(1):67-71. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2006.00099.x
 30. Gómez E, López E, Ache A. Malaria y embarazo: Parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, años 2005-2006. Invest Clin [Internet]. 2009 [consultado 28 de septiembre de 2021]; 50(4):455-464. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332009000400005&lng=es.
 31. Moeller SL, Nyengaard JR, Larsen LG, Nielsen K, Bygbjerg IC, Msemo OA, *et al.* Malaria in early pregnancy and the development of the placental vasculature. J Infect Dis. 2019;220(9):1425-1434. DOI: 10.1093/infdis/jiy735.
 32. Ngai M, Weckman AM, Erice C, McDonald CR, Cahill LS, Sled JG, *et al.* Malaria in pregnancy and adverse birth outcomes: New mechanisms and therapeutic opportunities. Trends Parasitol. 2020;36(2):127-137. DOI: 10.1016/j.pt.2019.12.005.
 33. Mayor A, Menéndez C, Walker PGT. Targeting pregnant women for malaria surveillance. Trends Parasitol. 2019;35(9):677-86. DOI: 10.1016/j.pt.2019.07.005.
 34. Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, van Eijk AM. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):e107-e118. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30066-5.
 35. Machado-Filho AC, da-Costa EP, da-Costa EP, Reis IS, Fernandes EA, Paim BV, *et al.* Effects of vivax malaria acquired before 20 weeks of pregnancy on subsequent changes in fetal growth. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(2):371-6. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0285.
 36. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014;370(23):2211-8. DOI: 10.1056/NEJMra1213566.
 37. Bauserman M, Conroy AL, North K, Patterson J, Bose C, Meshnick S. An overview of malaria in pregnancy. Semin Perinatol. 2019;43(5):282-290. DOI: 10.1053/j.semperi.2019.03.018.
 38. Kovacs SD, Rijken MJ, Stergachis A. Treating severe malaria in pregnancy: a review of the evidence. Drug Saf. 2015;38(2):165-81. DOI: 10.1007/s40264-014-0261-9.
 39. Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, *et al.* Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. N Engl J Med. 2000;343(9):598-603. DOI: 10.1056/NEJM200008313430901.
 40. Boel ME, Rijken MJ, Brabin BJ, Nosten F, McGready R. The epidemiology of postpartum malaria: a systematic review. Malar J. 2012;11:114. DOI: 10.1186/1475-2875-11-114.
 41. Ataíde R, Mayor A, Rogerson SJ. Malaria, primigravidae, and antibodies: knowledge gained and future perspectives. Trends Parasitol. 2014;30(2):85-94. DOI: 10.1016/j.pt.2013.12.007.
 42. Sugiura N, Clausen TM, Shioiri T, Gustavsson T, Watanabe H, Salanti A. Molecular dissection of placental malaria protein VAR2CSA interaction with a chemo-enzymatically synthesized chondroitin sulfate library. Glycoconj J. 2016;33(6):985-994. DOI: 10.1007/s10719-016-9685-z.
 43. Fitri LE, Sardjono TW, Rahmah Z, Siswanto B, Handono K, Dachlan YP. Low Fetal Weight is Directly Caused by Sequestration of Parasites and Indirectly by IL-17 and IL-10 Imbalance in the Placenta of Pregnant Mice with Malaria. Korean J Parasitol. 2015;53(2):189-96. DOI: 10.3347/kjp.2015.53.2.189.
 44. Souza RM, Ataíde R, Dombrowski JG, Ippólito V, Aitken EH, Valle SN, *et al.* Placental histopathological changes associated with *Plasmodium vivax* infection during pregnancy. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(2):e2071. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002071.
 45. Álvarez-Larrotta C, Carmona-Fonseca J. Consecuencias de la infección malarica gestacional en la función inmune y en la inmuno-modulación de la madre y el neonato. Rev Chil Infectol. 2019;36(3):341-352. DOI: 10.4067/S0716-10182019000300341
 46. Hountohotegbe T, Gbedande K, Agbota G, Ibitokou S, Massougbodji A, Deloron P, *et al.* Circulating Cytokines Associated with Poor Pregnancy Outcomes in Beninese Exposed to Infection with *Plasmodium falciparum*. Infect Immun. 2020;88(8):e00042-20. DOI: 10.1128/IAI.00042-20.

47. Dombrowski JG, Barateiro A, Peixoto EPM, Barros ABCDS, Souza RM, Clark TG, *et al.* Adverse pregnancy outcomes are associated with *Plasmodium vivax* malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(4):e0009390. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009390.
48. Jaeger VK, Tschudi N, Rüegg R, Hatz C, Bühler S. The elderly, the young and the pregnant traveler -- A retrospective data analysis from a large Swiss Travel Center with a special focus on malaria prophylaxis and yellow fever vaccination. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(6):475-84. DOI: 10.1016/j.tmaid.2015.10.001.
49. González R, Hellgren U, Greenwood B, Menéndez C. Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review. *Malar J.* 2014;13:75. DOI: 10.1186/1475-2875-13-75.
50. Käser AK, Arguin PM, Chiodini PL, Smith V, Delmont J, Jiménez BC, *et al.* Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(4):300-10. DOI: 10.1016/j.tmaid.2015.06.011.
51. Botelho-Nevers E. Imported malaria in pregnancy. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(4):281-2. DOI: 10.1016/j.tmaid.2015.06.013.
52. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO Evidence Review Group – Malaria Policy Advisory Committee Meeting. Malaria in pregnancy; 16-18 de septiembre 2015 [consultado 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015-erg-mip-report.pdf>
53. Fondjo LA, Addai-Mensah O, Annani-Akollor ME, Quarshie JT, Boateng AA, Assafuah SE, *et al.* A multicenter study of the prevalence and risk factors of malaria and anemia among pregnant women at first antenatal care visit in Ghana. *PLoS ONE.* 2020;15(8):e0238077. DOI: 10.1371/journal.pone.0238077
54. Addai-Mensah O, Gyamfi D, Amponsah FA, Annani-Akollor ME, Danquah KO, Boateng L, *et al.* Antierythropoietin antibody production is not associated with malaria and malaria-related anaemia in humans. *ScientificWorldJournal.* 2019;2019:5398732. DOI: 10.1155/2019/5398732.
55. Tobón-Castaño A, Betancur JE. Malaria grave en mujeres gestantes hospitalizadas entre el 2010 y el 2014 en el departamento de Antioquia, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 15 de junio de 2019 [consultado 28 de septiembre de 2021];39(2):354-69. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4403>
56. Colmenares-Sancho F. La malaria gestacional y sus consideraciones anestésicas. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* [Internet]. 2019 [consultado 28 de septiembre de 2021]; 18(3):e521. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182019000300003&lng=es
57. Asante KP, Owusu-Agyei S, Cairns M, Dodoo D, Boamah EA, Gyasi R, *et al.* Placental malaria and the risk of malaria in infants in a high malaria transmission area in Ghana: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1504-13. DOI: 10.1093/infdis/jit366.
58. Borgella S, Fievet N, Huynh BT, Ibitokou S, Hounguevou G, Affedjou J, *et al.* Impact of pregnancy-associated malaria on infant malaria infection in southern Benin. *PLoS One.* 2013;8(11):e80624. DOI: 10.1371/journal.pone.0080624.
59. De Beaudrap P, Turyakira E, Nabasumba C, Tumwebaze B, Piola P, Boum Ii Y, *et al.* Timing of malaria in pregnancy and impact on infant growth and morbidity: a cohort study in Uganda. *Malar J.* 2016;15:92. DOI: 10.1186/s12936-016-1135-7.
60. Le Port A, Cottrell G, Chandre F, Cot M, Massougbdji A, Garcia A. Importance of adequate local spatiotemporal transmission measures in malaria cohort studies: application to the relation between placental malaria and first malaria infection in infants. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):136-43. DOI: 10.1093/aje/kws452.
61. Accrombessi M, Ouédraogo S, Agbota GC, Gonzalez R, Massougbdji A, Menéndez C, *et al.* Malaria in pregnancy is a predictor of infant haemoglobin concentrations during the first year of life in Benin, West Africa. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129510. DOI: 10.1371/journal.pone.0129510.
62. Zakama AK, Weekes T, Kajubi R, Kakuru A, Ategeka J, Kamya M, *et al.* Generation of a malaria negative Ugandan birth weight standard for the diagnosis of small for gestational age. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240157. DOI: 10.1371/journal.pone.0240157.
63. Agudelo O, Arango E, Maestre A, Carmona-Fonseca J. Prevalence of gestational, placental and congenital malaria in north-west Colombia. *Malar J.* 2013;12:341. DOI: 10.1186/1475-2875-12-341.
64. Tran EE, Cheeks ML, Kakuru A, Muhindo MK, Natureeba P, Nakalembe M, *et al.* The impact of gravidity, symptomatology and timing of infection on placental malaria. *Malar J.* 2020;19(1):227. DOI: 10.1186/s12936-020-03297-3
65. Aurélio Patatt FS, Lopes Sampaio AL, Tauil PL, Costa Pires de Oliveira CA. Hearing of neonates without risk indicators for hearing loss and use of antimalarial

- drugs during pregnancy: a historical cohort study in the Northern Region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(1):19-27. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.06.005.
66. Jaramillo Calderón H, Garrido Zea F. Diagnóstico y manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en fetos de gestantes provenientes de zonas endémicas para la malaria. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2018 ;83(2):170-181. DOI: 10.4067/s0717-75262018000200170.
 67. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, Mao Y, Resende M, Daugaard M, *et al*. Placental Sequestration of *Plasmodium falciparum* Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog*. 2016;12(8):e1005831. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005831.
 68. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, *et al*. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.
 69. Basuki TR, Caradeux J, Eixarch E, Gratacós E, Figueras F. Longitudinal assessment of abdominal circumference versus estimated fetal weight in the detection of late fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(4):230-237. DOI: 10.1159/000485889.
 70. Agbota G, Accrombessi M, Cottrell G, Martin-Prével Y, Milet J, Ouedraogo S, *et al*. Increased risk of malaria during the first year of life in small-for-gestational-age infants: A longitudinal study in Benin. *J Infect Dis*. 2019;219(10):1642-1651. DOI: 10.1093/infdis/jiy699.
 71. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, McGready R, Fowkes FJI. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1101-e1112. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30340-6.
 72. Boareto AC, Gomes C, Centeno Müller J, da Silva JG, Vergara F, Salum N, *et al*. Maternal and fetal outcome of pregnancy in Swiss mice infected with *Plasmodium berghei* ANKAGFP. *Reprod Toxicol*. 2019;89:107-114. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.07.011.
 73. Kapisi J, Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, *et al*. Relationships between infection with *Plasmodium falciparum* during pregnancy, measures of placental malaria, and adverse birth outcomes. *Malar J*. 2017;16(1):400. DOI: 10.1186/s12936-017-2040-4.
 74. Lufele E, Umbers A, Ordi J, Ome-Kaius M, Wangnapi R, Unger H, *et al*. Risk factors and pregnancy outcomes associated with placental malaria in a prospective cohort of Papua New Guinean women. *Malar J*. 2017;16(1):427. DOI: 10.1186/s12936-017-2077-4.
 75. Gavina K, Gnidehou S, Arango E, Hamel-Martineau C, Mitran C, Agudelo O, *et al*. Clinical outcomes of submicroscopic infections and correlates of protection of VAR2CSA antibodies in a longitudinal study of pregnant women in Colombia. *Infect Immun*. 2018;86(4):e00797-17. DOI: 10.1128/IAI.00797-17.
 76. Agudelo-García OM, Arango-Flórez EM, Carmona-Fonseca J. Submicroscopic and asymptomatic congenital infection by *Plasmodium vivax* or *P. falciparum* in Colombia: 37 cases with placental histopathology and cytokine profile in maternal and placental blood. *J Trop Med*. 2017;2017:3680758. DOI: 10.1155/2017/3680758.
 77. Unger HW, Rosanas-Urgell A, Robinson LJ, Ome-Kaius M, Jally S, Umbers AJ, *et al*. Microscopic and submicroscopic *Plasmodium falciparum* infection, maternal anaemia and adverse pregnancy outcomes in Papua New Guinea: a cohort study. *Malar J*. 2019;18(1):302. DOI: 10.1186/s12936-019-2931-7.
 78. Rogerson SJ. Management of malaria in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2017;146(3):328-333. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1304_17.
 79. Conroy AL, McDonald CR, Kain KC. Malaria in pregnancy: diagnosing infection and identifying fetal risk. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1331-42. DOI: 10.1586/eri.12.123.
 80. Kojom Foko LP, Pande V, Singh V. Field Performances of Rapid Diagnostic Tests Detecting Human *Plasmodium* Species: A Systematic Review and Meta-Analysis in India, 1990-2020. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):590. DOI: 10.3390/diagnostics11040590.
 81. Kattenberg JH, Ochodo EA, Boer KR, Schallig HD, Mens PF, Leeflang MM. Systematic review and meta-analysis: rapid diagnostic tests versus placental histology, microscopy and PCR for malaria in pregnant women. *Malar J*. 2011;10:321. DOI: 10.1186/1475-2875-10-321.
 82. Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, Deeks JJ, Donegan S, Garner P, *et al*. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD011431. DOI: 10.1002/14651858.CD011431.
 83. Umbers AJ, Unger HW, Rosanas-Urgell A, Wangnapi RA, Kattenberg JH, Jally S, *et al*. Accuracy of an HRP-2/panLDH rapid diagnostic test to detect peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection in Papua New Guinean women with anaemia or suspected malaria. *Malar J*. 2015;14:412. DOI: 10.1186/s12936-015-0927-5.

84. Cardona-Arias JA, Carmona-Fonseca J. Meta-analysis of the prevalence of malaria associated with pregnancy in Colombia 2000-2020. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255028. DOI: 10.1371/journal.pone.0255028.
85. Ategeka J, Kakuru A, Kajubi R, Wasswa R, Ochokoru H, Arinaitwe E, *et al.* Relationships between measures of malaria at delivery and adverse birth outcomes in a high-transmission area of Uganda. *J Infect Dis*. 2020;222(5):863-870. DOI: 10.1093/infdis/jiaa156.
86. Piccioni MG, Del Negro V, Vena F, Capone C, Merlino L, Moore JM, *et al.* Diagnosis & management of imported malaria in pregnant women in non-endemic countries. *Indian J Med Res*. 2020;152(5):449-455. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_851_18.
87. Agarwal K, Alonso P, Chico RM, Coleman J, Dellicour S, Hill J, *et al.* Global call to action to scale-up coverage of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: seminar report. *Malar J*. 2015;14:206. DOI: 10.1186/s12936-015-0730-3.
88. Desai M, Gutman J, L'lanziva A, Otieno K, Juma E, Kariuki S, *et al.* Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2507-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00310-4.
89. Kajubi R, Ochieng T, Kakuru A, Jagannathan P, Nakalembe M, Ruel T, *et al.* Monthly sulfadoxine-pyrimethamine versus dihydroartemisinin-piperaquine for intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a double-blind, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet*. 2019;393(10179):1428-1439. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32224-4.
90. Fernandes S, Were V, Gutman J, Dorsey G, Kakuru A, Desai M, *et al.* Cost-effectiveness of intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine for malaria during pregnancy: an analysis using efficacy results from Uganda and Kenya, and pooled data. *Lancet Glob Health*. 2020;8(12):e1512-e1523. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30369-7.
91. Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, Nakalembe, *et al.* Dihydroartemisinin-Piperaquine for the prevention of malaria in pregnancy. *N Engl J Med*. 2016;374(10):928-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1509150.
92. Moore BR, Benjamin JM, Tobe R, Ome-Kaius M, Yadi G, Kasian B, *et al.* A randomized open-label evaluation of the antimalarial prophylactic efficacy of azithromycin-piperaquine versus sulfadoxine-pyrimethamine in pregnant Papua New Guinean women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e00302-19. DOI: 10.1128/AAC.00302-19.
93. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1198-1205. DOI: 10.1111/bcp.13542.
94. Augusto O, Stergachis A, Dellicour S, Tinto H, Valá A, Ruperez M, *et al.* First trimester use of artemisinin-based combination therapy and the risk of low birth weight and small for gestational age. *Malar J*. 2020;19(1):144. DOI: 10.1186/s12936-020-03210-y.
95. Castro-Cavadía CJ, Carmona-Fonseca J. Evaluación de la eficacia y seguridad de la monoterapia con cloroquina para tratar malaria gestacional aguda no complicada debida *P. vivax*, Córdoba, Colombia, 2015-2017. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [consultado 1 de octubre de 2021];71(1):21-23. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3370>
96. Brummaier T, Gilder ME, Gornsawun G, Chu CS, Bancone G, Pimanpanarak M, *et al.* Vivax malaria in pregnancy and lactation: a long way to health equity. *Malar J*. 2020;19(1):40. DOI: 10.1186/s12936-020-3123-1.
97. González R, Pons-Duran C, Piqueras M, Aponte JJ, Ter Kuile FO, Menéndez C. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD011444. DOI: 10.1002/14651858.CD011444.pub2.
98. Riccio EK, Totino PR, Pratt-Riccio LR, Ennes-Vidal V, Soares IS, Rodrigues MM, *et al.* Cellular and humoral immune responses against the *Plasmodium vivax* MSP-1₁₉ malaria vaccine candidate in individuals living in an endemic area in north-eastern Amazon region of Brazil. *Malar J*. 2013;12:326. DOI: 10.1186/1475-2875-12-326.
99. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk; 06 de octubre de 2021 [consultado 07 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
100. Palacpac NMQ, Horii T. Malaria vaccines: facing unknowns. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-296. DOI: 10.12688/f1000research.22143.1.

Recibido 3 de enero de 2022
Aprobado 17 de abril de 2022