



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

INCIDENCIA DE LAS MALARIAS GESTACIONAL, CONGÉNITA Y PLACENTARIA EN URABÁ (ANTIOQUIA, COLOMBIA), 2005-2007

Incidence of gestational, congenital and placental malaria in Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007

Jaime Carmona-Fonseca, M.D., M.Sc*, Amanda Maestre-B., M.D., Ph.D**

Recibido: octubre 2/08 – Aceptado: febrero 18/09

RESUMEN

Introducción: en Colombia se ignora la frecuencia de malarías gestacional (MG), congénita (MC) y placentaria (MP) y la mortalidad asociada a ellas, así como el cuadro clínico de la MG.

Objetivos: calcular la prevalencia e incidencia de MG, MP y MC, la mortalidad por MG y MC, y describir y comparar entre mujeres con y sin MG, los síntomas, signos y las características de la MG.

Metodología: estudio descriptivo con componente longitudinal (cohorte) y transversal, con gestantes de 15 a 44 años, sus placentas e hijos. Las gestantes se captaron en las consultas prenatales y salas de parto de tres municipios de Urabá (Antioquia, Colombia), entre 2005 y 2007.

Resultados: se captaron 2117 gestantes: a) cohorte: n=1927 mujeres con mínimo dos exámenes de gota gruesa; b) grupo transversal: n=190 mujeres con solo un examen de gota gruesa (en consulta prenatal o en parto). Hubo 220 casos de MG. Según la gota gruesa para *Plasmodium* las frecuencias fueron: prevalencia MG: 10,39%; proporción de incidencia MG: 9,28%; tasa de incidencia de MG:

9,01 por 100 mujeres/semana; proporción MC: 2,7%; prevalencia de MP: 11,7%. *P. vivax* causó 76% de MG, *P. falciparum* 22%, ambas especies 2%. Los síntomas y signos hallados en las gestantes con MG concordaron con los referidos para gestantes y no gestantes. No hubo muertes entre las 220 gestantes que presentaron malaria ni entre los cinco niños que presentaron MC.

Conclusiones: las frecuencias de MG, MC y MP indican que esas entidades son problemas de salud pública en la población de gestantes y neonatos de Urabá.

Palabras clave: malaria, embarazo, malaria gestacional, malaria congénita, malaria placentaria, incidencia, Colombia.

SUMMARY

Introduction: gestational (GM), congenital (CM) and placental malaria (PM) and associated mortality frequency in Colombia remains unknown, as does GM's clinical features.

Objectives: estimating GM, PM and CM prevalence and incidence and mortality caused by GM and CM and describing GM's symptoms and signs.

Methodology: this was a descriptive study of pregnant women aged 15-44, their children and placentas; it had longitudinal (cohort) and cross-sectional components. The pregnant women were recruited during their prenatal visits and in the

* Médico, M.Sc microbiología, salud pública, epidemiología. Profesor titular. Grupo Salud y Comunidad, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: jaimecarmonaf@hotmail.com

** Médica, Microbióloga, Ph.D. Profesora asociada. Grupo Salud y Comunidad, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

delivery rooms of three towns in Urabá (Antioquia, Colombia) from 2005-2007.

Results: 2,117 pregnant women were evaluated: a) cohort: n=1,927 women with at least two reviews of thick smear; b) cross-sectional group: n=190 women having had just a thick smear examination (during prenatal consultation or childbirth). There were 220 cases of GM according to thick smear for *Plasmodium* (76% *P. vivax*, 22% *P. falciparum*, 2% mixed malaria). GM prevalence was 10.39%, GM incidence 9.28%, 9.01 per 100 women per week GM incidence rate, 2.7% CM and 11.7% PM prevalence. The symptoms and signs found in pregnant women suffering from GM agreed with those for pregnant and non-pregnant women. There were no deaths amongst the 220 pregnant women who had malaria or amongst the five children who presented CM.

Conclusions: GM, CM and PM frequencies indicated that these types of malaria are public health problems amongst pregnant women and infants in Uraba.

Key words: malaria, pregnancy, malaria during pregnancy, congenital malaria, placental malaria, incidence, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La malaria gestacional (MG) es la enfermedad palúdica que sufre una mujer durante la gestación, demostrada por la presencia de síntomas y signos de índole palúdica y, simultáneamente, gota gruesa positiva para *Plasmodium*. La malaria congénita (MC) es la enfermedad que afecta al producto de la gestación, demostrada por la presencia de *Plasmodium* en el cordón umbilical, en el momento del parto o en sangre periférica en los 30 días siguientes al parto, junto con la presencia de síntomas o signos. Según la gota gruesa, la malaria placentaria (MP) es la presencia demostrada del parásito en la placenta; según el estudio histopatológico, es la presencia de *Plasmodium*, de pigmento malárico (hemozoína) o de ambos en el tejido placentario. La MP es la infección local de este órgano por el agente plasmodial, que se supone depende de la infección sistémica de la gestante, pero que no siempre se expresa simultáneamente.^{1,2} La

clasificación histológica de la infección placentaria ha seguido varios criterios.³⁻⁵

La MG grave es responsable de 15% de la anemia en gestantes y de 35% de los casos de bajo peso al nacer. La incidencia de MC es de 0,3 - 3,6% en niños de zonas africanas de alta endemicidad y de 10% en las de baja endemicidad.⁵⁻¹³ En Colombia la malaria es un problema que afecta gestantes y neonatos, que son atacados simultáneamente por estados patológicos potencialmente agravantes, como la anemia y la desnutrición; las publicaciones colombianas sobre el tema son muy escasas. En Turbo, en 1986, hubo una tasa de 9% de MG y 0,85% de MC.¹⁴ Un informe de 1991 se refirió a un trabajo en un hospital universitario en Medellín, a donde llegan gestantes maláricas remitidas de las zonas endémicas, en el cual se hallaron unos pocos casos de MC.¹⁵ En Bajo Cauca antioqueño hubo 40 casos de MG entre 1992 y 1994.¹⁶

Casi la totalidad de la información sobre MG, MC y MP está centrada en *Plasmodium falciparum* y en estudios en África. En América la información es casi nula, algunos de los datos básicos sobre frecuencia se resumen en la **tabla 1**.

En Colombia no se conoce cuál es la frecuencia (prevalencia, incidencia) de esos eventos (para MG, MC, MP), no se conocen aspectos fundamentales relacionados con el espectro clínico (para MG y MC) ni el cuadro histopatológico (para MP), las consecuencias en el recién nacido, los llamados “factores de riesgo asociados”, ni mucho menos los determinantes sociales de la enfermedad, entendidos en el enfoque de la epidemiología crítica.^{17,18}

En cuanto a la patogénesis de estas entidades, es pertinente anotar que existen dos clases de inmunidad antimalárica: por un lado, la inmunidad específica antimalárica general, originada a partir de infecciones en cualquier persona y por fuera del embarazo y, por otra parte, la inmunidad específica antimalárica gestacional, surgida a partir de la infección placentaria, por tal razón específica de las mujeres y del embarazo, es decir la inmunidad asociada a la MG. Hay un modelo ampliamente

Tabla 1. Resumen de 6 estudios sobre malaria gestacional y uno sobre malaria congénita en América Latina, 1993-2004.

Autor/año	CE (a)	Lugar, año	Malaria gestacional (MG)				Dato adicional
			Total casos	V% (b)	F% (b)	mt 10 ³ (c)	
Martínez 1998 ³⁵	DR	Amazonía de Brasil, 1990-1996	168	14,4	85,6	0 V, 185 F	
Martínez 1998 ³⁵	DC	Amazonía de Brasil, marzo-noviembre 1997	195	67,7	32,3	0	
Martínez, et ál 2004 ³⁶	DT	Manaos, Amazonía de Brasil, mar-nov 1997	195 con MG en 1699 maláricas (12-41 años). Prevalencia 11,5%	82,5 mixta 0,07	16,8		Razón V:F 1:2,3 en embarazadas; 1:5,6 en no embarazadas
Jarude, et ál 2003 ³⁷	DP	Rio Branco, Acre, Amazonía de Brasil, enero 1996-diciembre 2001	445 con MG en 33420 hospitalizadas, algunas con malaria y, en ellas, 445 embarazadas. Incidencia: 1,4%	52,8 mixta 3,4	43,8	2,2	Alteraciones clínicas y de laboratorio más frecuentes: en <i>P. falciparum</i> (p<0,05).
Padilla, et ál 1997 ⁵²	DP	Hospital Regional, Loreto, Amazonía de Perú	50	46	54		<i>P. falciparum</i> causó mayor riesgo de óbitos fetales, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino y muerte materna, sobre todo en primera gestación
García-Castro y Alfaro 1997 ⁵³	DR	Hospital obstétrico, Guayaquil, Ecuador, 1990-1995	(d)				Complicaciones en MG: anemia, hipoglicemia, aborto, prematuridad. Mortalidad: 4%, las causas fueron encefalopatía y coma
González-Moncada, et ál 1993 ⁴³	DP	Hospital, Managua, diciembre 1992-noviembre 1993	(d)	83	17		Síntomas-signos MG: los mismos que en mujeres no embarazadas. Anemia: complicación más frecuente; 30% presentaron otras complicaciones graves.

(a) CE clase de estudio; DPC descriptivo prospectivo cohorte; DR descriptivo retrospectivo; DT descriptivo transversal; DP descriptivo prospectivo.

(b) V% porcentaje de casos de MG por *P. vivax*, F% porcentaje de casos de MG por *P. falciparum*.

(c) Proporción o tasa de mortalidad por mil para MG.

(d) Sólo fue posible obtener el resumen del artículo y allí no se informa el número de mujeres.

aceptado para explicar, en lo molecular y con énfasis en lo inmunológico, los fenómenos fundamentales de la patogénesis de la MG.¹⁹⁻²³ Contrario al avance anterior en MG, la comprensión de la inmunopatología placentaria y cómo ella contribuye a la anemia y al bajo peso al nacer permanecen muy limitados.²³⁻²⁶

El presente escrito informa sobre un estudio en gestantes residentes en tres municipios de la zona de Urabá, en el departamento de Antioquia, Colombia; una de las dos regiones que más paludismo produce en Antioquia y una de las más importantes en Colombia.^{27,28} Los objetivos buscaron calcular la frecuencia (prevalencia, incidencia) de MG, MP y MC, y la mortalidad por MG y MC, en mujeres embarazadas de 15 a 44 años, sus placentas e hijos; así como describir y comparar entre los dos grupos (mujeres con y sin malaria gestacional) los síntomas y signos de las gestantes y algunas características obstétricas importantes.

METODOLOGÍA

Sitios de estudio y fuentes de pacientes

El estudio fue ejecutado en los municipios de Turbo, Necoclí y Carepa (zona del Urabá antioqueño), clasificados como de alto riesgo para la malaria (índice parasitario anual IPA mayor de 10 por mil expuestos). En informes previos se han descrito las principales características ecoepidemiológicas y sociales de la población y la región.^{27,28} En 2003 y 2004, el IPA fue de 64.387 y 26.822 por mil expuestos, respectivamente, en Carepa; 29.506 y 47.460 por mil expuestos en Turbo; y 92.465 y 94.621 por mil expuestos en Necoclí (datos de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia). Las fuentes de captación de gestantes fueron los puestos de diagnóstico de malaria, la consulta de control prenatal y los servicios de obstetricia de los hospitales locales.

El personal del estudio no atendió directamente la consulta prenatal ni el parto de las gestantes, pues ello estuvo a cargo del personal asistencial de los respectivos hospitales y puestos de salud en cada

municipio. Nuestro personal tomó la información necesaria de las historias clínicas, diligenció encuestas y pidió exámenes de laboratorio para el proyecto.

Tipo de estudio y unidad de análisis

Las tres entidades referidas (MG, MC, MP) se estudiaron mediante un diseño descriptivo prospectivo, que se aplicó a dos grupos: a) una cohorte integrada por mujeres seguidas durante la consulta prenatal (estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal); b) un grupo sin seguimiento prenatal, integrado por mujeres que llegaron al hospital para atención de su parto (estudio descriptivo, y transversal). Ambos grupos, el longitudinal y el transversal, aportaron madres con MG, niños con MC y placentas con MP.

Se trabajó con tres unidades de análisis: para la MG fue cada mujer en embarazo (llamada gestante), para la MC fue cada neonato proveniente de una de las anteriores mujeres y afectado de malaria, y para la MP fue cada placenta de las anteriores mujeres.

DISEÑO MUESTRAL

Tamaño de la muestra

Cada muestra (estudio longitudinal y estudio transversal) estuvo conformada por la totalidad de gestantes, neonatos y placentas que se captaron en el lapso de duración del estudio (18 meses). La población que interesaba en primer lugar era aquella de referencia para la MG, pero no se conocía la cantidad de gestantes en los tres sitios de estudio ni en ningún otro lugar colombiano epidemiológica y demográficamente similar, lo que obligó a hacer estimaciones indirectas, como se indica más adelante, las cuales permitieron estimar en 1012 las mujeres de la muestra. A este valor se llegó con base en datos de:

- A) Población general estimada por municipio, a 30 de junio de 2000.²⁹
- B) Proporción de la población de mujeres de 15 a 44 años en Antioquia, en el año 2000 (junio 30); esa proporción departamental se aplicó a la población de los tres municipios.

- C) Datos sobre nacimientos registrados en cada municipio, en los años 1999 y 2000;²⁹ esos nacimientos permitieron suponer la cantidad anual de gestantes que se tendrían en los tres municipios, el cual se estimó en 5062.
- D) Se supuso que de las 5062 embarazadas se lograría vincular al estudio a 50%, es decir 2531 gestantes de 15 a 44 años.
- E) Estimación del número de partos institucionales,³⁰ que resultó en 1012 por año, es decir 1518 en 18 meses.
- F) Proporción de malaria gestacional estimada del 5%; esto llevó a esperar que entre esas 1518 gestantes que irían a atención del parto en los hospitales, resultarían 76 con malaria gestacional en los 18 meses; este valor se aproximó a 100 para compensar posibles pérdidas y esas 100 unidades fueron la muestra de MG.
- G) Se supuso que estas 100 mujeres con MG generarían 100 neonatos y 100 placentas, que serían estudiados todos y que algunos tendrían MC o MP y el resto no la presentarían.
- H) Para fines comparativos, se estudiaron otras 50 mujeres gestantes sin malaria (con las mismas características de las mujeres con MG: 15 a 44 años de edad, captadas en las fuentes definidas, con parto hospitalario, residentes en las zonas urbana o rural, pero sin malaria).

Conformación de la cohorte y del grupo transversal

Para estar en la cohorte, una gestante debía tener alguna de estas dos condiciones: a) asistir a mínimo dos consultas prenatales, bien sea que tuviese o no control en el momento del parto; b) asistir a mínimo una consulta prenatal y al parto institucional. Tener consulta prenatal o parto institucional significa tener resultado del examen de gota gruesa en esos controles. El seguimiento de cada gestante dependió completamente de asistencia a las consultas prenatales y varió desde una hasta 40 semanas.

El grupo de gestantes que no integró la cohorte y que sirvió para el estudio transversal lo integraron

gestantes que: a) asistieron al parto institucional, pero a ninguna consulta prenatal; b) fueron a una consulta prenatal y no fueron al parto en las instituciones. Aquí también tener consulta prenatal o parto institucional, significa tener resultado del examen de gota gruesa en esos controles.

Se programó evaluar personalmente a los neonatos hijos de las gestantes que tuvieron MG en dos momentos: al nacer y al día 30 de edad. Las placentas se examinaron en el posparto inmediato (en máximo las dos horas siguientes al alumbramiento).

Diagnóstico de malaria

El diagnóstico parasitario lo hizo personal con entrenamiento específico en ejecutar la gota gruesa y el extendido para buscar plasmodios, labor en la que tenía amplia experiencia. De todas las placas positivas y del 10% de las negativas se hizo control de calidad en Medellín, por un profesional de laboratorio con capacitación y amplia experiencia en esa labor.

Se usaron las pruebas de gota gruesa y el extendido de sangre periférica, coloreadas con Field y Giemsa, respectivamente. El recuento de la parasitemia se hizo contando el número de formas asexuadas en 200 glóbulos blancos, según los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la OPS (Organización Panamericana de la Salud).³¹ La gota gruesa se aplicó para diagnóstico en sangre materna, en cordón umbilical y en placenta.

Tratamiento de la malaria

El tratamiento de los episodios de paludismo estuvo a cargo del personal asistencial de la consulta prenatal de los hospitales y centros de salud, que aplicó los medicamentos y esquemas de dosificación previstos por las autoridades sanitarias nacionales.³² En términos generales, la malaria *falciparum* se trató con la combinación amodiaquina-sulfadoxina-pirimetamina y la malaria *vivax* se trató con cloroquina (sin dar primaquina para ninguna de las dos especies).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

1- Gestantes en el estudio longitudinal

Estar embarazada, residir en la zona de estudio, no tener enfermedad general grave, aceptar su participación, firmar el consentimiento informado y tener el parto en el hospital.

El criterio de exclusión fue el retiro voluntario del consentimiento informado.

La presentación del primer episodio de MG no fue causa para excluir a la gestante de la cohorte. Algunas mujeres presentaron más de un episodio de malaria. La incidencia se calculó con base en el primer episodio.

2- Gestantes para el estudio transversal

Los mismos criterios de inclusión y exclusión del grupo longitudinal, excepto que no se exigieron los controles prenatales.

3- Neonatos

Atención de parto hospitalario, diagnóstico de malaria gestacional en la madre incluida en el estudio, aceptación por parte de la madre de participación del neonato en el estudio, no presentar enfermedad concomitante grave diferente a malaria, completar 30 días de seguimiento posparto, a menos que antes de este tiempo se diagnostique MC; revisiones: días 1, 15 y 30.

Los criterios de exclusión fueron el retiro voluntario del consentimiento informado y no cumplir con los seguimientos.

4- Placentas

Atención de parto hospitalario, pertenecer a una mujer que hubiese o no tenido MG. En ambos grupos (longitudinal n=100 y transversal n=50) se estudiaron las placentas de gestantes ingresadas al estudio.

Definición de términos

Las siguientes definiciones se basan en Helayne.³³

- Aborto: pérdida del producto de la gestación antes de la semana 20.
- Mortinato: pérdida del producto de la gestación después de la semana 20.

- Anemia materna: hemoglobina inferior a 11 g/dL.
- Anemia neonatal: hemoglobina inferior a 13,5 g/dL.
- Bajo peso al nacer: neonato a término con peso menor de 2500 gramos o menor del percentil 10 en el neonato pretérmino.
- Prematurez: neonato con nacimiento ocurrido después de la semana 20 y antes de la semana 37 de edad gestacional.

Análisis estadístico

Se hizo una base de datos con el programa Epi Info 6.00. El análisis de los datos se hizo con Epi Info 6.00 y con SPSS 15.0. Se calcularon medidas de frecuencia, correspondientes a las proporciones de prevalencia e incidencia de cada entidad (MG, MC, MP). Las medidas de incidencia se calcularon con base en la cohorte de gestantes que se construyó y se siguió en la consulta prenatal y el parto institucional. Las medidas de prevalencia se calcularon con base en el grupo de mujeres que no integraron la cohorte.

Se plantea que establecer la incidencia implica mínimo dos mediciones, en este caso la malaria placentaria únicamente se midió una vez y en un mismo momento para todas las unidades de análisis, que fue en el momento del parto. Sin embargo, si se aceptase que al iniciarse la gestación no existe malaria en la placenta y que entre ese momento y el parto ocurre la que llegue a presentarse, podría decirse que se tienen las dos mediciones y que, en consecuencia, puede medirse la incidencia de malaria placentaria. Si este supuesto se acoge, el valor de tal incidencia será igual al de la prevalencia de malaria placentaria. Una consideración similar a ésta es valedera para la malaria congénita: realmente sólo se mide la ocurrencia de ella en un único momento (el parto) y por ello será sólo prevalencia, pero puede hacerse el mismo supuesto.

Por otra parte, si se supone un control prenatal por mes y un control final en el parto, serían diez controles por gestante en los cuales puede

examinarse la sangre para buscar malaria. Si se hacen al menos dos de esos exámenes (controles), bien sea sólo en la consulta prenatal o en ésta y en el parto, se tendría una medida de incidencia.

La comparación entre medidas de variables cualitativas se hizo mediante la prueba de ji-cuadrado (X^2) y entre medidas de variables cuantitativas se hizo con la prueba de Kruskal y Wallis (K-W).

Se usaron las siguientes expresiones: gl: grados de libertad; media aritmética o promedio aritmético; DE: desviación estándar; p: probabilidad; IC 95%: intervalo de confianza de 95% para el promedio o la mediana; $p(X^2)$, $p(X^2$ de M-H) o $p(X^2$ de Fisher): probabilidad asociada a ji-cuadrado general, ji-cuadrado de Mantel y Haenszel (M-H) o ji-cuadrado de Fisher, respectivamente; $p(K-W)$: probabilidad asociada a Kruskal y Wallis.

Aspectos éticos

El proyecto fue estudiado y aprobado por el comité de ética del Centro de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Se dio cumplimiento a las normas legales nacionales e internacionales sobre investigación con personas. Cada paciente debió firmar el consentimiento informado, junto con testigos.

RESULTADOS

Aspectos generales

Se capturaron 2117 gestantes: en la cohorte estuvieron 1927 mujeres con al menos dos exámenes de gota gruesa y en el grupo sin seguimiento hubo 190 mujeres con sólo un examen de gota gruesa (en consulta prenatal o en el parto). Se presentaron en total 220 casos de malaria: 76% por *P. vivax*, 22% por *P. falciparum* y 2% por ambas especies (paludismo mixto).

Algunas características de las gestantes evaluadas fueron: promedio de edad $23,1 \pm 5,2$ años (mediana: 22 años); con <18 años 18,2%; 18 a 24 años 46,6%; 25 a 39 años 33,5%; 40 a 46 años 1,7%. El peso corporal promedio fue 58,5 kg. El promedio de embarazos previos fue 1,9 y 32% fueron primigestantes,

23% tenían un embarazo anterior, 17% tenían 2 gestaciones previas, 22% tenían 3 a 5 embarazos anteriores y 6% tenían 6 a 13 gestaciones previas. De las gestantes menores de 25 años, 44% estaban en su primer embarazo.

Los años de residencia en la zona de Urabá fueron: $17,7 \pm 8,8$ (mediana: 18,0); 71% tuvo más de 14 años de residencia. En esas mujeres, 93% no tuvo antecedentes de paludismo en el último año y el resto (7%) sí los presentó. Entre aquellas que dijeron haber tenido malaria en el último año, 75% narró un episodio, 18% narró dos episodios, 8% relató tres o cuatro episodios palúdicos. “La última vez que les dio paludismo fue hace un mes para 14%, dos meses para 42%, tres meses para 39% y cuatro meses para 4%”.

Para las 220 mujeres con MG hubo una asociación significativa con el número de gestaciones previas: $2,3 \pm 2,5$ embarazos previos en quienes tuvieron MG y $1,8 \pm 2,0$ en aquellas sin MG (K-W = 7,350; gl = 1; $p = 0,006704$). Los años de residencia en la zona endémica de Urabá fueron significativamente menos en las mujeres que presentaron MG que en quienes no presentaron: $15,2 \pm 9,5$ años en las mujeres con MG y $18,0 \pm 8,7$ años en aquellas sin MG (K-W = 17,264; gl = 1; $p = 0,000033$). Hubo una poderosa asociación entre MG y antecedentes de malaria gestacional en el último año ($X^2 = 208,30$; gl = 1; $p = 0,000000$).

El número de controles prenatales varió entre uno y nueve: promedio 3,1; mediana 3,0; 20% hizo un control prenatal, 19% hizo dos, 23% hizo tres, 22% hizo cuatro, 12% hizo cinco, 5% hizo seis, y 3% hizo 7 a 9 controles prenatales.

Para las gestantes con seguimiento de cualquier duración, el tiempo de seguimiento fue $17,1 \pm 8,3$ (IC 95%: 16,7 a 17,5 semanas). El tiempo de seguimiento fue de $16,0 \pm 8,9$ semanas para mujeres con MG y $17,2 \pm 8,2$ semanas para aquellas sin MG ($p = 0,047766$). En valores redondeados, 12% de las gestantes tuvo cero o menos de 1 semana de seguimiento, 42% se siguió por 1 a 16 semanas, 36% por 16,01 a 28 semanas, y 11% por 28,01 a 46 semanas. El tiempo de seguimiento no se

correlacionó con la edad de la gestante ni con el número de las gestaciones previas.

En todas las gestantes estudiadas, la edad gestacional fue $38,7 \pm 2,7$ (mediana: 39,0).

La MG no se asoció significativamente con la edad de las mujeres: $23,3 \pm 6,8$ años en el grupo con MG y $23,2 \pm 6,2$ años en el grupo sin MG ($p = 0,903055$).

Hubo una poderosa y significativa asociación entre la ocurrencia de MG y la cantidad de embarazos anteriores ($X^2 = 50,21$; $gl = 13$; $p = 0,00000000$), relación que también se expresa en términos cuantitativos así: con MG $2,3 \pm 2,5$ gestaciones previas; sin MG $1,8 \pm 2,0$ gestaciones previas ($K-W = 7,350$; $gl = 1$; $p = 0,006704$). En las primigestantes (es decir, sin embarazo previo) sucedieron 22% de los casos de MG; en las que cursaban por su segundo embarazo (tenían una gestación anterior) ocurrieron 27% de los casos de MG; de ahí en adelante hubo descenso de la frecuencia de MG: con dos embarazos previos 18% de la MG, con tres embarazos previos 13%, con cuatro gestaciones anteriores 4%, con 5 a 13 embarazos anteriores 2% (**tabla 2**).

La edad gestacional entre las mujeres con seguimiento fue de $38,7 \pm 3,9$ semanas en aquellas con MG y de $39,1 \pm 2,7$ en quienes no tuvieron MG ($p = 0,540358$). Hubo una intensa asociación significativa entre el tiempo de gestación y la ocurrencia de MG, que aumentó en grado intenso a medida que se incrementó la edad gestacional ($X^2 = 31,10$; $gl = 2$; $p = 0,00000018$), ver **tabla 2**. Hasta la semana 20 de gestación, la frecuencia de MG fue menos de 1%, entre la semana 20,1 y la 32 la frecuencia subió a 7,1% y después de la semana 32 la frecuencia se elevó a 92,3%. En otras palabras: 92,3% de los casos de MG sucedieron en mujeres con más de 32 semanas de embarazo y sólo 7,7% acontecieron en gestantes con 1 a 32 semanas.

El peso al nacer se redujo significativamente en función de la edad materna, de tal forma que a menor edad materna, menos peso al nacer ($K-W = 27,992$; $gl = 3$; $p = 0,000004$). El peso al nacer fue significativamente menor en los hijos de

mujeres con MG: 3050 ± 559 g contra 3173 ± 486 g ($K-W = 9,191$; $gl = 1$; $p = 0,002432$). Al controlar la variación del peso al nacer, según la edad de la madre en función de la ocurrencia de MG, se halló que cuando hubo MG, aunque el peso se redujo al reducirse la edad materna, no hubo asociación significativa entre edad materna y peso del niño al nacer ($K-W = 1,928$; $gl = 3$; $p = 0,587589$); mientras que en las mujeres sin MG sí hubo asociación significativa y también el peso al nacer se redujo al mermar la edad materna ($K-W = 25,936$; $gl = 3$; $p = 0,000010$). Se conformaron ocho grupos (estratos) según las variables de edad materna (4 valores de años: <18, 18 a 24, 25 a 39, 40 a 46) y ocurrencia de MG (sí, no), lo que produjo una variable que expresa simultáneamente la edad materna y la presencia de MG. Se analizó el peso al nacer según la nueva variable y se halló una diferencia significativa ($K-W = 36,479$; $gl = 6$; $p = 0,000002$); se excluyó del análisis al grupo de 40 a 46 años con MG, porque sólo tenía 4 casos (**tabla 2**).

El número de nacimientos muertos fue 9 (0,6%) y, entre éstos, tres (33,3%) sucedieron en mujeres con MG; dicho de otra manera: en las mujeres con MG hubo 1,8% nacimientos con producto muerto, contra 0,4% en aquellas sin MG ($p[X^2 \text{ de M-H}] = 0,028049$; $p[X^2 \text{ de Fisher una cola}] = 0,062684$), ver **tabla 2**.

La edad de la madre fue significativamente menor en aquellas con producto muerto, que en quienes tuvieron nacimientos vivos: $18,9 \pm 3,8$ años vs. $23,4 \pm 6,2$ años ($p[K-W] = 0,020243$). Entre las mujeres con MG no hubo diferencia significativa en la edad materna, comparando quienes tuvieron recién nacidos muertos con quienes los tuvieron vivos (muertos: $19,0 \pm 4,0$ años vs. vivos $23,2 \pm 6,3$; $p[K-W] = 0,250788$), pero tal diferencia sí existió en las mujeres sin MG (muertos $18,8 \pm 4,1$ años vs. $23,4 \pm 6,2$ años; $p[K-W] = 0,049151$).

Los síntomas y signos hallados en las gestantes con malaria fueron: tiempo de evolución del ataque palúdico de 1 a 4 días en 62%, de 5 a 8 días en 28%, de 9 y más días en el resto (10%). La fiebre fue narrada como síntoma por 91% de

Tabla 2. Comportamiento de algunas variables en la malaria gestacional.

A. Gestaciones previas (GP)						
GP	Malaria gestacional					
	Sí		No		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
0	48	7,3	611	92,7	659	100
1	59	12,2	423	87,8	482	100
2	40	11,1	319	88,9	359	100
3	28	12,1	203	87,9	231	100
4	9	6,3	133	93,7	142	100
5-13	35	14,6	204	85,4	239	100
	219	10,4	1893	89,6	2112	100

^a GP Gestaciones previas. $X^2 = 16,74$; $gl = 5$; $p = 0,005014$

B. Tiempo de gestación (semanas)							
Semanas gestación	Malaria gestacional			Distribución (%) de TG en 155 mujeres con MG		Razón entre porcentajes de distribución	
	Sí	No	Total				
≤20	1	6	7	1/155	0,6	0,6 / 0,6	1
20,1-32,0	11	14	25	11/155	7,1	7,1 / 0,6	11,8
>32,0	143	1320	1463	143/155	92,3	92,3	153,8
	155	1340	1495	155	100,0		

$X^2 = 31,10$; $gl = 2$; $p = 0,00000018$

C. Peso del recién nacido y edad materna						
Edad (años) ^a	Malaria gestacional					
	No			Sí		
	n	Media	DE	n	Media	DE
<18	220	3043	435	29	2947	590
18-24	607	3172	463	68	3052	529
25-39	475	3231	526	55	3116	576
40-46	23	3268	466			

^(a) Se excluyó del análisis el grupo de 40 a 46 años y con MG porque sólo tenía 4 casos.
 X^2 Bartlett's para homogeneidad de varianza = 20.775; $gl = 6$; $p = 0.002014$ (son desiguales)
 K-W = 36.479; $gl = 6$; $p = 0,000002$

D. Producto muerto (mortinato)					
Mortinato	Malaria gestacional				
	Malaria gestacional			Incidencia mortinato	
	Sí	No	Total	I_{MG+}	I_{MG-}
Sí	3	6	9	$I_{MG+} = 0,0181$	$I_{MG-} = 0,0043$
No	163	1375	1538	$I_{total-} = 0,0058$	
	Riesgo relativo $RR = I_{MG+} / I_{MG-}$				$RR = 4,21$

X^2 sin corregir: 4,83; $p = 0,02799822$; X^2 Mantel-Haenszel: 4,83; $p = 0,02804895$
 X^2 de Fisher p 1 cola = 0,0626841

las gestantes, cefalea por 49%, escalofrío por 93%, sudoración profusa por 88%, dolor en huesos y músculos por 34%, dolor de estómago por 30%, “dolor bajito” (zona del hipogastrio) por 61%, dolor en la zona lumbar por 74%, dolor en la garganta 7%, vómito 45%, diarrea 7%, brote en la piel 3%, dificultad para respirar 17%, tos 12%, debilidad 79%, falta de apetito 38%, sueño excesivo 54%, sangrado vaginal 11%. Los signos vitales presentaron estos valores (medianas): temperatura axilar 36,7°C, frecuencia cardíaca 91 por minuto, frecuencia respiratoria 21 por minuto, presión arterial sistólica 98 mmHg, presión arterial diastólica 60 mmHg.

Se encontró que 27% de las gestantes tenían anemia (<11 g/dL) en la medición durante la primera mitad de la gestación y la cifra subió a 56% en la medición de la segunda mitad.

Incidencia y prevalencia de malaria gestacional y placentaria

Prevalencia: entre 2117 gestantes, se detectaron 220 (10,39%) con paludismo, es decir, con gota gruesa de sangre periférica, que mostró *Plasmodium*.

Incidencia: la proporción de incidencia de malaria gestacional fue de 9,29% (179 con gota gruesa positiva entre 1927 mujeres con al menos dos exámenes de gota gruesa) y la tasa de incidencia de malaria gestacional fue de 9,01 por 100 mujeres/semana (179 entre 1987 mujeres/semana).

De estos datos, se resalta que la frecuencia de MG en la cohorte (mujeres de la consulta prenatal con parto en el hospital) fue menos de la mitad de la hallada en el grupo transversal (mujeres en general, sin consulta prenatal y con parto en el hospital): alrededor de 9,29% frente a 21,58% (41/190).

La prevalencia de malaria placentaria fue de 11,7% según la gota gruesa.

Incidencia y prevalencia de malaria congénita en neonatos de mujeres con MG

Entre los niños nacidos de las 220 gestantes con malaria gestacional, 183 se pudieron seguir en el primer mes de vida y entre ellos cinco (5/183)

presentaron gota gruesa positiva para *Plasmodium*, es decir, la proporción de malaria congénita fue de 2,7%.

La edad gestacional de los niños con MC fue de 36,3±5,2 semanas cuando la madre tuvo MG, y de 39,4±2,3 semanas cuando la madre no presentó MG (p= 0,281954). Dos de los cinco casos de MC ocurrieron en mujeres con menos de una semana de seguimiento.

Mortalidad por malaria gestacional y congénita

No hubo muertes entre las 220 gestantes que presentaron malaria en algún momento del embarazo (incluido el parto), ni entre los cinco niños que presentaron malaria congénita y que fueron seguidos por cuatro semanas.

DISCUSIÓN

Hubo una elevada proporción de gestantes muy jóvenes en este estudio. La poca edad es un factor de riesgo de MG,^{20,34} pero desde el punto de vista de tener inmunidad específica para malaria gestacional (IEMG), que es un proceso diferente a tener inmunidad para malaria no gestacional,^{19,20,22,23} esto puede convertirse en un factor protector, pues esas jóvenes gestantes pronto desarrollarán IEMG. Es posible que la elevada experiencia reproductiva de este grupo haya contribuido a la relativamente homogénea frecuencia de MG en todos los grupos de edad.

La proporción de malaria gestacional en Apartadó, zona de Urabá, en 1985, fue de 9%,¹⁴ valor muy cercano al obtenido por nosotros. Nuestro dato de incidencia de MG es cercano al hallado en 1997, en Manaus, Amazonía brasilera, que fue de 11,5% entre 1699 mujeres con malaria.³⁵ Debe advertirse que en el estudio de Brasil esa fue la frecuencia de embarazo entre mujeres maláricas, mientras que el valor nuestro proviene de mujeres gestantes, algunas de ellas presentaron MG (incidencia de malaria entre embarazadas). En ambos estudios, *P. vivax* fue la especie plasmodial ampliamente dominante

en la MG: 76% en nuestro trabajo y 82% en el de Martínez y colaboradores.³⁶

También en la Amazonía de Brasil, pero en Rio Branco, en el estado de Acre, se midió en forma retrospectiva la frecuencia de MG entre 33.420 mujeres (edad: $23,1 \pm 6,3$ años), hospitalizadas en el período de 1996 a 2001; se identificaron las que tenían registro conocido de gota gruesa (es decir, las maláricas) y, entre éstas, las que tenían embarazo (frecuencia de embarazadas entre maláricas);³⁷ la incidencia de MG fue 1,4% y *P. vivax* se asoció a 53% de los casos.³⁷ Esa frecuencia es muy inferior a la de Martínez y col.³⁶ y a la nuestra.

La clínica de la malaria gestacional y sus efectos han sido descritos principalmente en la infecciones por *P. falciparum*, y los asociados a otras especies como *P. vivax*, han sido poco estudiados.^{38,39} Los síntomas y signos hallados en las gestantes con malaria concordaron plenamente con los encontrados en pacientes no gestantes de la misma y de otra zona endémica.⁴⁰⁻⁴² En las gestantes maláricas de Rio Branco (Acre, Brasil) también se halló una frecuencia de fiebre, escalofrío y cefalea similar a la nuestra.³⁷ En mujeres con MG, estudiadas en un hospital de Managua, Nicaragua, se halló que sus síntomas y signos fueron similares a los encontrados en mujeres con malaria y sin embarazo; la anemia fue la complicación más frecuente y 30% de las pacientes con anemia presentaron otras complicaciones graves;⁴³ en ellas, 83% de la MG fue debida a *P. vivax*. Todos estos hallazgos concuerdan con los nuestros. El acceso palúdico simple (fiebre, escalofrío, sudoración) y la anemia son las principales consecuencias del paludismo para las mujeres embarazadas.⁴⁴ Según Brutus, en todas las regiones (malaria estable: transmisión elevada, zona de endemia; malaria inestable: baja e irregular transmisión, zona de epidemias) el paludismo está asociado a un mayor riesgo de anemia materna (hemoglobina menor de 11 g/dL) en el embarazo.⁴⁴ Nosotros hallamos que 27% de las gestantes tenían anemia (<11 g/dL) en la medición durante la primera mitad de la gestación y la cifra subió a 56% en la medición de la segunda mitad. Esos valores

son altos. En gestantes no maláricas de Colombia con anemia nutricional, donde el punto de corte para anemia fue <12 g/dL, se halló una frecuencia de 22,5%.⁴⁵ En Bolivia, en gestantes maláricas con diferente paridad (cantidad de embarazos) se halló una frecuencia de anemia de 55%,⁴⁶ valor que duplica el encontrado por nosotros.

Se ha dicho que en zonas de baja endemia, y diferente a lo sucedido en zonas de endemia alta, no hay un claro predominio de MG durante el primer embarazo, sino que la MG sucede en forma homogénea entre gestantes de diferente paridades.^{47,48} En nuestro estudio la MG tuvo una asociación significativa con la cantidad de embarazos anteriores: la mayor proporción de casos de MG sucedió en las mujeres en el segundo embarazo (27%), con poca diferencia con las de primera gestación (22%); a partir de aquí hubo progresiva disminución de la frecuencia, es decir que, en general, a más embarazos anteriores, menos casos de MG en la presente gestación.

También se dice que la frecuencia de MG varía según la edad gestacional. En nuestro trabajo se halló intensa asociación significativa entre el tiempo de gestación y la MG (aumentó a medida que se incrementó la edad gestacional), como sucedió en Rio Branco (Acre, Brasil).³⁷

El número de mujeres evaluadas y seguidas obedece a un diseño muestral definido con criterios estadísticos, demográficos y epidemiológicos, por lo cual brinda una muestra adecuada para medir la incidencia de MG.

Hay que destacar que el número de gestantes que se esperó captar en la consulta prenatal y con parto institucional se superó ampliamente (27% más). La medida más importante de lograr era la incidencia y se obtuvo.

Una debilidad del trabajo podría ser el reducido tiempo de seguimiento de las gestantes ($17,1 \pm 8,3$; IC 95%: 16,7 a 17,5 semanas). Se podría decir que si el embarazo dura, en promedio 40 semanas, un seguimiento ideal debía cubrir ese lapso. Pero lograr

esto implica condiciones de trabajo ideales, que no se tuvieron y que ni siquiera con un presupuesto doble o triple del obtenido se puede garantizar que se cumplan, porque depende también de condiciones no controladas por el investigador. Debe anotarse que la frecuencia de MG fue similar según el seguimiento, sin diferencia significativa, lo que confiere solidez al valor calculado para la frecuencia de MG en esa cohorte.

Concluimos que:

- a) Las proporciones de prevalencia (10,39%) e incidencia (9,01 por 100 mujeres/semana) de malaria gestacional son elevadas e implican que, de un promedio de 4489 embarazos anuales, que en 2002 terminaron con nacimiento de niño vivo en el conjunto de los municipios del estudio,⁴⁹ 466 gestantes presenten malaria gestacional (4489 x 0,1039) y 121 recién nacidos infección plasmodial (4489 x 0,027).
- b) Según la gota gruesa, la razón entre las proporciones de incidencia de malaria placentaria MP y gestacional MG fue de 1,3 (11,7/9,01), es decir, cercanas a uno; mientras que la razón entre malaria placentaria y congénita MC fue de 4,3. Esto indica que casi todas las mujeres con MG hicieron MP, pero muy pocas mujeres con MP tuvieron hijos con MC. Queda por conocer cuáles son las razones de que esto sucediera.
- c) Las frecuencias de los eventos estudiados indican que estos son problemas importantes de salud pública en esa región.

Recomendaciones para las autoridades sanitarias de Colombia, Antioquia y Urabá

1. Ratificar la conveniencia de hacer una gota gruesa en cada consulta prenatal y en el momento del parto, para identificar la malaria gestacional y hacerla también al cordón umbilical y al recién nacido en su sangre periférica.
2. Estudiar la eficacia de los tratamientos antimaláricos en las gestantes, de lo cual no se tienen datos

autóctonos de Colombia. Hay limitaciones para el uso de medicamentos antipalúdicos en gestantes infectadas, en especial con malaria *vivax*, donde se recomienda no usar primaquina, lo que, se supone, implica una elevada tasa de recurrencias, que debe superar el valor de 20%, que fue lo hallado por nosotros en un estudio con sujetos no embarazados, predominantemente adultos, en las regiones de Bajo Cauca y Urabá, en el departamento de Antioquia.^{50,51}

3. Alertar a todas las autoridades sanitarias y entidades de salud de las regiones endémicas de paludismo en el país (EPS, IPS, ARS), sobre la magnitud del problema de salud pública que significa la malaria gestacional, congénita y placentaria, según los datos de este estudio, los cuales concuerdan con los obtenidos en otras pocas investigaciones colombianas.
4. Crear un sistema de vigilancia epidemiológica de la malaria gestacional y congénita e integrarlo al programa de atención del embarazo que existe actualmente. Ese nuevo sistema, que ya tiene fundamentos legales obligantes en la resolución número 412 de 2000, y ordena la práctica de examen de gota gruesa en cada consulta prenatal realizada en las zonas maláricas, podrá aportar en el corto plazo datos sobre estas dos entidades en todo el país, con costos muy bajos y gran repercusión en la planeación de salud pública.
5. Realizar mediciones de la frecuencia de malaria placentaria, mediante examen histopatológico en diferentes regiones endémicas de paludismo en el país, siguiendo la clasificación propuesta por Galbraith y asociados,^{3,4} para tener un punto de comparación con el presente estudio y con la mayoría de los efectuados en el plano internacional. Esta medición histopatológica, aunque mucho más costosa que una gota gruesa, es factible de hacer según la relación costo-beneficio y se haría a una muestra de placentas de cada región endémica.

AGRADECIMIENTOS

A las pacientes por su participación, al personal de campo por su trabajo y apoyo, a las entidades financiadoras por su indispensable ayuda.

FINANCIACIÓN

Colciencias (proyecto con código 1115-04-17041; contrato RC-316-2004); Dirección Seccional de Salud de Antioquia; Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

- Matteelli A, Caligaris S, Castelli F, Carosi G. The placenta and malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:803-10.
- Mcgregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77:232-44.
- Galbraith R, Faulk W, Galbraith G, Holbrook T, Bray R. The human materno-foetal relationship in malaria: I. Identification of pigment and parasites in placenta. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980;74:52-60.
- Galbraith R, Fox H, Hsi B, Galbraith G, Bray R, Faulk W. The human materno-foetal relationship in malaria: II. Histological, ultras structural and immunopatological studies of the placenta. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980;74:61-71.
- Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura P, Aponte J, Kahigwa E, et al. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis* 2000;181:1740-5.
- Brabin B. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983;61:1005-16.
- Diagne N, Rogier C, Cisse B, Trape JF. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:166-70.
- Mcgregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:517-25.
- Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995;11:178-83.
- Sholapurkar S, Gupta AN, Mahajan RC. Clinical course of malaria in pregnancy: a prospective controlled study from India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:376-9.
- Singh N, Mehra RK, Srivastava N. Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:19-29.
- Singh N, Shukla M, Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ* 1999;77:567-72.
- Steketee R, Nahlen B, Parise M, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:28-35.
- Franco S, Blair S, Aristizábal M, Gómez J, Cañas L, Posada A. Malaria congénita. Informe final. Medellín: Facultad de Medicina y Centro de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia; 1985.
- Orozco C. Malaria congénita. Monografía. Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 1991.
- García H. Embarazadas hospitalizadas por malaria en el Bajo Cauca Antioqueño: incidencia y comportamiento. Informe final. Medellín: Instituto Colombiano de Medicina Tropical; 1996.
- Breilh J. Epidemiología, economía, medicina y política. México D.F.: Ed. Fontamara; 1986.
- Breilh J. Epidemiología crítica. Ciencia emancipadora e interculturalidad. Buenos Aires: Ed. Lugar; 2003.
- Fried M, Duffy P. Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996;272:1502-4.
- Okoko B, Enwere G, Ota M. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Tropica* 2003;97:193-205.
- Hviid L. The immuno-epidemiology of pregnancy-associated Plasmodium falciparum malaria: a variant surface antigen-specific perspective. *Parasite Immunol* 2004;26:477-86.
- Fried M, Duffy PE. Maternal malaria an parasite adhesión. *J Mol Med* 1998;76:162-71.
- Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet* 2007;7:105-17.
- Davison BB, Cogswell FB, Baskin GB, Falkenstein KP, Henson EW, Tarantal AF, et al. Plasmodium coatneyi in the rhesus monkey (Macaca Mulata) as a model of malaria in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:189-201.
- Ismail MR, Ordi J, Menendez C, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, et al. Placental pathology in malaria: an

- histological, immunohistochemical and quantitative study. *Hum Pathol* 2000;31:85-93.
26. Walter PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1982;109:330-42.
 27. Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 1. *Iatreia* 2003;16:299-318.
 28. Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2. *Iatreia* 2004;17:34-53.
 29. Gobernación de Antioquia, Departamento Administrativo de Planeación. Anuario Estadístico de Antioquia 2000. Medellín: Gobernación; 2001. p. 3-31.
 30. DSSA. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Diagnóstico de la situación de salud en Antioquia. *Rev Epidemiol Antioquia* 2000;25:21, 171.
 31. López-Antuñano F. Diagnóstico microscópico de los parásitos de la malaria en la sangre. En: López-Antuñano FJ SG, ed. Diagnóstico de malaria. Washington: OPS-OMS; 1988. Volumen 512. p. 39-50.
 32. Ministerio de Salud. Guía de atención clínica para el diagnóstico y tratamiento de la malaria. Bogotá: Minsalud; 1999.
 33. Silver HM. Malaria infection during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:99-107.
 34. 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;55:2-7.
 35. Martínez-Espinosa F. Malária na gravidez: estudo de pacientes do Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil, 1990-1997. Tesis: presentada al Instituto Oswaldo Cruz para obtener el grado de maestría. Rio de Janeiro: s.n; 1998.
 36. Martínez-Espinosa F, 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. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:19-21.
 37. Jarude R, Trindade R, Tavares-Neto J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25:149-54.
 38. Greenwood B, Alonso P, ter Kuile F, Hill J, Steketee RW. Malaria in pregnancy: priorities for research. *Lancet Infect Dis* 2007;7:169-74.
 39. 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;20:425-32.
 40. Blair S, Álvarez G, Campuzano G. Relación entre anemia y malaria en una población rural de Colombia. *Boletín Dirección Malariología Saneamiento Ambiental* 1997;37:7-13.
 41. Echeverri M, Tobón A, Álvarez G, Carmona J, Blair S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003;45:29-34.
 42. Ríos-Orrego A, Álvarez-Castillo T, Carmona-Fonseca J, Blair S. Evolución temporal de las plaquetas y los anticuerpos antiplaquetarios en pacientes de área endémica con malaria no complicada. *An Med Interna* 2005;22:561-8.
 43. González-Moncada M, Rodríguez-Cuevas M, Álvarez-Soza J, González C. Clínica y manejo de la malaria en embarazadas y puerperas. Hospital Bertha Calderon Roque. Managua, diciembre de 1992 a noviembre de 1993. Managua: UNANM/CIES/MINSA; 1993.
 44. Brutus L. El paludismo en mujeres embarazadas. Consultoría «Malaria y Embarazo». Tegucigalpa, Honduras, 26/09-7/10/2006—Anexo 1b. Visitado en 2008 May 23. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/Malaria/Informe%20definitivo%20Consultoria%20sobre%20Malaria%20y%20Embarazo%20L%20Brutus%202006/anexo1b.pdf>.
 45. Castro L, Nicholls R. Deficiencia de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal en la población infantil y anemia nutricional en mujeres de edad fértil, Colombia, 1995-1996. Bogotá: Instituto Nacional de Salud (Colombia); 1998.
 46. Brutus L. Evaluación de la prevalencia y de las consecuencias del paludismo en mujeres embarazadas en el hospital de Guayaramerín y estudio comparativo de los datos procedentes de Bermejo (Tarija) y Guayaramerín (Beni). Informe técnico N°24, INLASA/IRD; 2004.
 47. Adam I, Khamis A, Elbashir M. Prevalence and risk factors for *Plasmodium falciparum* malaria in pregnant women of eastern Sudan. *Malaria J* 2005;4:18.
 48. Desai M, ter Kuile F, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93-104.
 49. Departamento de Antioquia. Situación de salud. Indicadores básicos 2003. Estimaciones de población según grupos de edad, por municipios y regiones,

- por sexo y zona según municipios y región, Antioquia 2004, nacimientos y tasa general de fecundidad 2002. Visitado en 2004 Jul 15. Disponible en: <http://www.dssa.gov.co/htm/ipresentacion.htm>.
50. Alvarez G, Piñeros J, Tobón A, Ríos A, Maestre A, Blair S, et al. Efficacy of three chloroquine–primaquine regimens for treatment of Plasmodium vivax malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:605-9.
 51. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Blair S. Malaria por Plasmodium vivax: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. Antioquia, Colombia, 2003-2004. *Biomedica* 2006;26:353-65.
 52. Padilla A, Tiburcio H, Apolinario M. Gestación y malaria. *Ginecol & Obstet* 1997;43:239-43.
 53. García-Castro J, Alfaro M. Complicaciones fetales en gestantes con paludismo. *Ginecol & Obstet* 1997;43:244-8.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.