

Enfoque terapéutico profiláctico para reducir la morbilidad por paludismo en la mujer embarazada

Prophylactic therapeutic approach to reduce malaria morbidity among pregnant women

Maria Madalena Marcos Paquise^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4453-4042>

Filomeno Fortes² <https://orcid.org/0000-0002-1483-7835>

Joana Filipa Machado Morais³ <https://orcid.org/0000-0002-4524-4055>

Lázara Rojas Rivera⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8070-5419>

¹Hospital Materno Lucrecia Paim. Luanda. Angola.

²Instituto de Medicina Tropical de Lisboa. Portugal.

³Instituto Nacional de Investigaciones en Salud. Luanda, Angola.

⁴Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lrojasrivera57@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La infección por malaria durante el embarazo es un importante problema de salud en la mayoría de las regiones tropicales. Esta condición puede tener incidencia negativa tanto en la gestante como en el feto.

Objetivo: Indagar en el impacto del tratamiento preventivo intermitente con el medicamento antimalárico sulfadoxina-pirimetamina en la mujer embarazada. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Medline/Pub Med y en artículos relevantes relacionados al tema de los últimos cinco años. Además, se tomó como referencia las guías para el tratamiento de malaria de la Organización Mundial de la Salud, versión 2016-2017.

Análisis y síntesis de los resultados: Durante el período 2015-2017 no se lograron avances significativos en la reducción del número de enfermos palúdicos. No obstante, se señala la anemia como causa de mortalidad en el curso de la malaria. También, se destacan los nuevos enfoques y compromisos para reducir la morbilidad atribuible al

paludismo en la mujer embarazada en sus tres vertientes: tratamiento eficaz de los casos de paludismo, el uso de mosquiteros tratados con insecticidas, y la utilización del tratamiento preventivo intermitente con el antimalárico sulfadoxina-pirimetamina a partir del segundo trimestre del embarazo. La indicación de este tratamiento incluye mínimo dos dosis del fármaco antipalúdico, con un intervalo de un mes entre cada dosis, con independencia de que las embarazadas muestren o no síntomas de la enfermedad.

Conclusiones: Esta intervención para prevenir el paludismo en el embarazo es una cuestión prioritaria en la iniciativa de salud materna, infantil y reproductiva; además, ayuda a mejorar y aumentar la cobertura de las medidas de control de esta enfermedad durante la gestación.

Palabras clave: malaria; embarazo; tratamiento preventivo intermitente.

ABSTRACT

Introduction: Malaria infection during pregnancy is an important health problem in most tropical regions. This condition may have a negative incidence on pregnant women and fetuses.

Objective: Inquire into the effect of the intermittent preventive treatment with the malarial sulfadoxine / pyrimethamine in pregnant women.

Methods: A bibliographic review was conducted in the database Medline / PubMed and in relevant papers about the topic published in the last five years. The Guidelines for the Treatment of Malaria 2016-2017 of the World Health Organization were also used as reference.

Analysis and synthesis of results: Significant progress was not achieved in reducing the number of malaria patients in the period 2015-2017. However, anemia is reported as the cause of mortality during the course of malaria. New approaches and commitments are proposed to reduce malaria-related morbidity among pregnant women, namely effective treatment of malaria cases, use of insecticide-treated mosquito nets, and intermittent preventive treatment with the antimalarial sulfadoxine / pyrimethamine as of the second quarter of pregnancy. Indication of this treatment includes at least two doses of the malarial, with a separation of one month between the doses, regardless of whether the pregnant women have symptoms of the disease.

Conclusions: The intervention to prevent malaria during pregnancy is a first-priority aspect of the mother, child, reproductive health initiative. It also helps improve and broaden the coverage of measures for the control of this disease during pregnancy.

Keywords: malaria; pregnancy; intermittent preventive treatment.

Recibido: 15/11/2019

Aceptado: 10/08/2020

Introducción

La malaria o paludismo es la enfermedad de etiología parasitaria más frecuente en el mundo, transmitiéndose actualmente en 87 países y poniendo en riesgo la salud de más de la mitad de la población mundial. En África, cada año quedan embarazadas aproximadamente 50 millones de mujeres residentes en zonas donde el paludismo es endémico y corren el riesgo de exponerse a *Plasmodium falciparum*, el parásito causante de producir las complicaciones más graves de la enfermedad a nivel mundial.⁽¹⁾

Cómo se ha presentado la carga de la malaria global y en números? Esta fue una de las iniciales interrogantes que nos hicimos al comenzar a escribir este trabajo. Para responder nos auxiliamos de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicados en 2017. Según la OMS, se estimó que durante este tiempo ocurrieron 219 millones de casos de malaria en todo el mundo (intervalo de confianza del 95% [IC]: 203-262 millones), en comparación con 239 millones de casos en 2010 (IC 95%: 219-285 millones) y 217 millones de casos en 2016 (IC 95%: 200-259 millones). Aunque hubo un estimado de 20 millones menos de casos palúdicos en 2017 que en 2010, los datos para el período 2015-2017 pusieron de manifiesto que no se lograron avances significativos en la reducción del número de enfermos en este período.⁽¹⁾

La mayoría de los casos de malaria en 2017, fueron en la Región de África¹ (200 millones o 92 %), seguidos por la Región de Asia Sudoriental (5 %) y la Región del Mediterráneo Oriental (2 %). Quince países del África Subsahariana y la India soportaron casi el 80 % de la carga mundial de la enfermedad. Cinco países representaron casi la mitad de los casos de malaria en todo el mundo: Nigeria (25 %), República Democrática del Congo (11 %), Mozambique (5 %), India (4 %) y Uganda (4 %).⁽¹⁾

Los 10 países con mayor carga en África informaron aumentos en los casos de malaria en 2017 en comparación con 2016. De estos, Nigeria, Madagascar y la República Democrática del Congo, tuvieron los aumentos estimados más altos, todos con más de medio millón de casos. En contraste, India reportó 3 millones de casos menos en el mismo período, una disminución de 24 % en comparación con 2016.

En la Región de las Américas, se observó un aumento, en gran parte debido a los aumentos en la transmisión en Brasil, Nicaragua y Venezuela. ^(1,2)

Según datos obtenidos de la OMS en función de la especie parasitaria causante de la enfermedad, supimos que *Plasmodium falciparum*, continua siendo el parásito más prevalente en el continente africano, representando 99,7 % de los casos estimados de malaria en 2017, así como en el Sudeste Asiático (62.8 %), Mediterráneo Oriental (69 %) y Pacífico Occidental (71,9 %). *Plasmodium vivax*, es el parásito predominante en la Región de las Américas, representando el 74,1 % de todos los casos diagnosticados con la enfermedad. ^(1,2)

En 2017, hubo un estimado de 435 000 muertes por paludismo en todo el mundo, en comparación con 451 000 muertes estimadas en 2016 y 607 000 en 2010.

Los niños menores de 5 años, continúan siendo el grupo más vulnerable afectado por la enfermedad, en 2017, representaron 61 % (266 000) de todas las muertes por paludismo en el mundo. África subsahariana sigue soportando una parte desproporcionadamente elevada de la carga mundial de paludismo, esta región representó 93 % de todas las muertes por esta causa en 2017.

De manera general, todas las regiones, excepto Las Américas, registraron reducciones en la mortalidad en 2017 en comparación con 2010. Las mayores disminuciones se produjeron en el Sudeste Asiático (54 %), África (40 %) y el Mediterráneo Oriental (10 %). ⁽¹⁾

El binomio embarazo y malaria es reconocido como un tema de suma importancia en la problemática generada por esta enfermedad. La inmunosupresión secundaria al embarazo, hace a la gestante más susceptible de presentar la enfermedad con consecuencias tanto para ella como para el producto de la gestación. El paludismo durante en el embarazo, es una de las principales causas indirectas de mortalidad materna, el riesgo de sufrir sus formas graves es dos a tres veces mayor que en las mujeres no embarazadas. Para el feto, el paludismo materno incrementa el riesgo de aborto espontáneo, muerte intrauterina, parto prematuro y bajo peso al nacer. ^(3,4,5,6,7) En África Subsahariana, la infección durante la gestación se asocia a más del 15 % de las muertes maternas. La malaria en el embarazo es responsable

de 400.000 casos de anemia materna grave, 10 000 muertes maternas y 200 000 muertes de recién nacidos cada año.⁽¹⁾

La fisiopatología de la malaria gestacional, refleja la inmunosupresión celular en la embarazada y los fenómenos de citoadherencia del parásito a la placenta, la cual es un órgano preferido para el secuestro de *Plasmodium falciparum* y por tanto para su replicación.⁽⁸⁾ Esto resulta en acumulación de glóbulos rojos parasitados, infiltración por células inflamatorias, liberación de mediadores proinflamatorios, lo cual origina las alteraciones patológicas.

Histológicamente, la placenta se caracteriza por la presencia de parásitos, leucocitos, macrófagos con pigmento palúdico, depósito de fibrina en el espacio intervilloso y engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto. El depósito fibrinoide excesivo es el hallazgo histológico constante, usualmente asociado con necrosis del sincitiotrofoblasto, daño endotelial, así como a la pérdida parcial de vellosidades. Se produce la cito-adhesión de los eritrocitos infectados a los receptores en el sincitiotrofoblasto placentario. Los parásitos invaden la placenta uniéndose al receptor A-condroitín sulfato, lo que produce acúmulo de parásitos en la placenta.

Las mujeres tras sucesivos embarazos desarrollan anticuerpos bloqueantes de la adhesión, anticuerpos contra los receptores de A-condroitín sulfato que protegen frente a la parasitemia placentaria y a los síntomas clínicos de la malaria en el embarazo.⁽⁵⁾ Esta inmunidad adquirida condiciona que la afectación placentaria y la inflamación por la malaria sea más breve y menor en mujeres multíparas que en primíparas. La frecuencia de las crisis palúdicas se multiplica durante los dos últimos trimestres de la gestación y los primeros dos meses postparto. Por diferentes estudios se ha demostrado una mayor incidencia de malaria gestacional en el primer embarazo, independientemente de la endemicidad de la zona.^(9,10,11) Este hecho se le atribuye a los siguientes acontecimientos: La placenta de primigrávidas esta inmunológicamente virgen al parásito y para el desarrollo de una respuesta inmune requiere una exposición antigénica repetida, las primigrávidas tienen niveles séricos de cortisol más elevados, presentando mayor inmunosupresión y los estrógenos disminuyen la respuesta inmune celular en la placenta y las primigrávidas producen más estrógenos placentarios que las multíparas.

La paridad está relacionada también con las complicaciones del producto y la infección placentaria;⁽¹⁰⁾ la mayor parasitemia durante el segundo trimestre se correlaciona con mayor presencia de síntomas clínicos, posiblemente por la mayor producción de gonadotropina coriónica en estas semanas, ya que al parecer actuaría como estimulante para la replicación

del parásito.⁽¹⁰⁾ Estos cambios alteran la barrera placentaria, de manera que el pasaje de nutrientes y oxígeno se altera, con resultados adversos para el feto como prematuridad, neonatos hipotróficos y crecimiento intrauterino retardado, muerte fetal intrauterina.

Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad sintomática que las mujeres adultas no embarazadas, debido a que la densidad parasitaria es mayor en aquellas por un mayor estímulo para la replicación del parásito, agravándose esta situación en embarazadas adolescentes.⁽¹²⁾ Es muy importante destacar que el parto puede agravar o reactivar un cuadro clínico de malaria y que existe la posibilidad de que este agravamiento se produzca durante el puerperio, desencadenando incluso un cuadro de shock que desafortunadamente puede ser causa de muerte.⁽¹³⁾

La anemia, es la complicación que causa más mortalidad en el curso del paludismo. Según la OMS,⁽¹⁾ la anemia fue una vez un indicador clave del progreso en el control de la malaria y su prevalencia se utilizó para evaluar la eficacia de las intervenciones. A pesar de su importancia como consecuencia directa e indirecta de la malaria, la prevalencia de anemia entre las poblaciones vulnerables a la enfermedad no se notifica sistemáticamente como una medida de la transmisión y de la carga de la malaria. En los últimos años se ha visto una disminución en el reconocimiento de la carga de anemia asociada a paludismo. Los datos de las encuestas realizadas entre 2015-2017 en 16 hogares en países africanos con alta carga parasitaria, muestran que, entre los niños menores de 5 años la prevalencia de cualquier anemia fue de 61 %, la anemia leve de 25 %, la anemia moderada de 33 % y la anemia grave el 3 %. De los niños con resultado positivo a malaria, la prevalencia de anemia fue de 79 %, anemia leve 21 %, anemia moderada 50 % y anemia grave 8 %.

La anemia severa (Hb < 7 g/dL) ha sido identificada como la mayor causa de muerte en la embarazada, al relacionarse con riesgo alto de producir falla cardíaca y choque.⁽¹⁴⁾ La anemia moderada (Hb 7 a 10 g/dL) se asocia a capacidad deficiente de tolerar las pérdidas sanguíneas producidas durante el parto. En general, la anemia por malaria, se relaciona con aumento de la mortalidad del neonato, ya que ocasiona peso bajo al nacer.⁽¹⁵⁾ La patogénesis de la anemia por malaria gestacional se explica fundamentalmente por: Hemólisis secundaria a liberación de merozoitos, cambios oxidativos en los ácidos grasos insaturados de la membrana del eritrocito, produciendo su rigidez y provocando hemólisis, disminución de la eritropoyesis en la médula ósea secundaria a la infección y disminución de la respuesta medular a la eritropoyetina. A todo ello, se agrega la disminución en la reserva de folatos, ya bastante disminuida por el desarrollo de los

tejidos fetales, y también debido a su utilización en la formación de masa eritrocitaria, para contrarrestar la hemólisis.^(14,16)

La anemia puede provocar abortos, partos prematuros, restricción del crecimiento fetal, paludismo grave y muerte fetal. Estos resultados son especialmente más graves en áreas endémicas, en primíparas, en mujeres inmunocomprometidas y con infección por la especie *Plasmodium falciparum*. También depende de la extensión de la infección placentaria y del grado de anemia materna.⁽¹⁾

De manera general, el problema paludismo en el embarazo ha estado desatendido durante mucho tiempo. Actualmente existen nuevos enfoques y compromisos para reducir la morbilidad atribuible al paludismo en el embarazo, que permiten albergar la esperanza de reducir la carga de morbilidad atribuible a la malaria durante la gestación y de mejorar la salud de las madres y de los recién nacidos.⁽¹⁷⁾

En función de todo lo descrito con anterioridad nos propusimos conocer acerca de cuáles han sido las recomendaciones que la OMS ha puesto en marcha para prevenir y controlar el paludismo durante el embarazo? Para ello nos auxiliamos fundamentalmente de un total de cinco publicaciones de la OMS teniendo como base los datos existentes de los últimos cinco años. Al respecto, la OMS, recomienda un enfoque de la prevención y el tratamiento del paludismo durante el embarazo centrado en tres vertientes:^(1,7) mosquiteros tratados con insecticidas (MTI), tratamiento preventivo intermitente y el tratamiento rápido y eficaz de los casos de paludismo. El manejo e implicaciones en el momento de enfocar estas vertientes en mujeres gestantes sigue siendo un terreno complejo

El objetivo del presente artículo es indagar en el impacto del tratamiento preventivo intermitente con el medicamento antimalárico sulfadoxina-pirimetamina en la mujer embarazada.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Medline/Pub Med y en artículos relevantes relacionados al tema, sobre todo de los últimos años; además se tomó como referencia las guías para el tratamiento de malaria de la Organización Mundial de la Salud, en su versión 2016-2017. Los aspectos en los cuales realizamos mayor énfasis estuvieron relacionados con la carga de la malaria global y en números.

Análisis e integración de los resultados

Nuevos enfoques y compromisos para reducir la morbilidad atribuible al paludismo en el embarazo

El hecho de dormir bajo un MTI, está considerada como una significativa estrategia para proteger a las embarazadas y a los recién nacidos de los mosquitos que transmiten el paludismo. A nivel mundial, entre 2015-2017, un total de 624 millones de MTI, principalmente MTI de larga duración, fueron entregados por los fabricantes a los Programas Nacionales de Control de la Malaria (PNCM), la mayoría de ellos (83 %) fueron entregados en el África Subsahariana. Esto representó un aumento sustancial en comparación con el período 2012-2014, cuando se entregaron 465 millones de MTI también a nivel mundial.

De manera general, 85 % de los MTI se distribuyeron a través de campañas gratuitas de distribución masiva, 8 % en instalaciones de atención prenatal y 4 % como parte de los programas de inmunización. En el ámbito de la alianza mundial “Hacer Retroceder el Paludismo”, la OMS trabaja con organismos gubernamentales, no gubernamentales, bilaterales y donantes para hacer frente a estos desafíos. La disponibilidad de MTI, de tratamiento preventivo intermitente eficaz y de medios para distribuirlos a través de las consultas prenatales proporciona una oportunidad única que debe ser aprovechada para proteger a los millones de mujeres africanas que quedan embarazadas cada año y a sus hijos.

En las zonas donde la transmisión del paludismo es baja o inestable, las embarazadas tienen poca inmunidad frente a la enfermedad. En estas zonas, el uso de MTI y el tratamiento inmediato de las embarazadas con fiebre y paludismo son las principales estrategias preventivas y terapéuticas. Para proteger a las mujeres que habitan en áreas de alta y moderada transmisión de malaria en África, la OMS desde el año 2012, recomienda el uso del "Tratamiento Preventivo Intermitente en el embarazo" con el medicamento antimalárico Sulfadoxina-Pirimetamina (TPI-SP).^(1,18)

¿En qué consiste el TPI-SP?

El TPI-SP, consiste en suministrar a partir del segundo trimestre del embarazo, como mínimo dos dosis del fármaco antipalúdico, en cada una de las visitas prenatales programadas, con un intervalo de un mes entre cada dosis, con independencia de que las embarazadas muestren o no síntomas de infección palúdica.⁽¹⁹⁾ La primera dosis de

tratamiento debe ser administrada lo más precozmente posible. La última dosis puede ser suministrada hasta en el mismo periodo del parto. Una dosis de TPI-SP consiste en 500 mg de Sulfodaxina y 25 mg de Pirimetamina (tres comprimidos de Fansidar) puede ser administrado con o sin ingestión de alimentos.

Todo esto se realiza bajo la supervisión de un proveedor de atención médica capacitado para estos fines. El TPI-SP, es una herramienta altamente efectiva para prevenir la malaria durante el embarazo y reducir la mortalidad neonatal en las mujeres que residen en zonas de alta transmisión palúdica. Este proceder, ha demostrado que reduce el riesgo de anemia en la madre y el peligro de bajo peso en el recién nacido. Según la OMS, puede reducir la mortalidad neonatal en más de un 60 %.

La recomendación de la OMS de utilizar el TPI-SP como una estrategia segura y altamente efectiva para prevenir la malaria en el embarazo está respaldada por una amplia evidencia^{19,20}. Sin embargo, el acceso a la terapia preventiva durante el embarazo sigue siendo baja. Según el informe mundial de la situación de la malaria en 2018, solo el 22 % de las embarazadas elegibles recibieron las tres o más dosis recomendadas de TPI-SP en 33 países africanos.⁽¹⁾

A pesar de todo los artículos publicados, nuestro criterio en particular es que aún no hay suficiente información sobre la seguridad de la mayoría de los antimaláricos durante el embarazo, en particular sobre su uso en el primer trimestre, donde no se aplica TPI-SP y donde ocurre especialmente la organogénesis y es por lo tanto, el período de mayor preocupación por la potencial teratogénesis (aunque el sistema nervioso continúa desarrollándose a través del embarazo). Los antimaláricos considerados seguros en el primer trimestre de embarazo son quinina, cloroquina, proguanil, pirimetamina y sulfadoxina-pirimetamina. De estos la quinina es el más efectivo para la malaria por *P. falciparum* y puede ser usado en todos los trimestres incluyendo el primero.

¿Cuál es el objetivo que se persigue con la aplicación del TPI-SP?

El objetivo es ofrecer a las embarazadas un tratamiento profiláctico intermitente, como parte de su atención prenatal, utilizando y fortaleciendo la infraestructura de la atención prenatal ya existente. Esta estrategia forma parte integrante de la iniciativa de la OMS «Reducir los Riesgos del Embarazo», que tiene por finalidad fortalecer los servicios prenatales y ofrecer medidas preventivas, tratamiento, asistencia y asesoramiento para mejorar todos los aspectos de la salud de las embarazadas y los recién nacidos.⁽²⁰⁾

¿Cuáles son las barreras de acceso al TPI-SP? Y cómo ha sido el impacto de la profilaxis medicamentosa de esta enfermedad durante el embarazo

Somos del criterio que entre las principales barreras de acceso al TPI-SP, se incluyen las largas distancias que muchas mujeres embarazadas deben recorrer para llegar a las clínicas prenatales y los costos relacionados con el transporte para tal finalidad. Aquellas mujeres que llegan a los establecimientos de salud pueden tener dificultades para acceder a IPT-SP debido a que no se disponga de medicamentos preventivos o la información proporcionada por los trabajadores de la salud sea insuficiente.

Aunque el TPI-SP sea actualmente política sanitaria en más de 30 países africanos, la realidad es que su cobertura es muy baja: se estima que en 2017, **solamente** 25 % de las mujeres embarazadas en riesgo de infección por malaria recibieron al menos una dosis de TPI-SP, con la calidad asegurada. Es preciso llegar a las mujeres que no acuden a los centros de atención prenatal o que solo acuden a ellos en la primera consulta o cuando la gestación ya está demasiado avanzada. Se necesitan nuevas estrategias para alentar a estas mujeres a que acudan temprana y regularmente a los centros de atención prenatal.

El control de la malaria en el embarazo depende del aumento significativo de la cobertura de la eficaz intervención del TPI-SP. ¿Cómo conseguirlo?

Se necesita un abordaje coordinado, como demuestra la experiencia de los países que progresan más rápidamente. Es urgente intensificar los esfuerzos contando con el compromiso de los países endémicos de malaria para que las recomendaciones se implementen con éxito en los programas a escala nacional: el TPI debe ocupar un lugar central en sus estrategias de prevención. Para ello, es también necesario reforzar la capacidad de los sistemas de salud, aplicar políticas basadas en la evidencia e identificar las barreras culturales y operativas que actualmente dificultan la administración y/o aceptación del TPI para llegar a todas las mujeres que lo necesitan, fundamentalmente las mujeres embarazadas que habitan en las zonas de alta transmisión de la enfermedad.

La atención a la prevención y tratamiento de la malaria durante el embarazo debe ser una cuestión prioritaria en la agenda de las instituciones de salud en los países endémicos, y esta condición está definiendo los Objetivos de Desarrollo Sostenible como uno de los factores que hasta ahora han impedido mayores avances en la mejoría de los indicadores de salud materno-infantil en estas áreas geográficas.

En la actualidad,^(18,19,20) el tratamiento preventivo recomendado por la OMS incluye el tratamiento preventivo intermitente de las embarazadas y en los niños menores de 1 año, así como la quimioprofilaxis estacional de los niños menores de 5 años. Estas intervenciones se recomiendan en las zonas de transmisión entre moderada y alta en el África subsahariana; la quimioprofilaxis estacional se recomienda únicamente en las zonas de intensa transmisión estacional. Las actuales estrategias de tratamiento preventivo se centran en la malaria por *P. falciparum* y es necesario crear otras para las demás especies de *Plasmodium* que producen la enfermedad.

Sin duda, promover esta intervención para prevenir el paludismo en el embarazo seguirá siendo una cuestión prioritaria en la Iniciativa de Salud Materna, Infantil y Reproductiva, así como en el trabajo integral que desarrollamos día a día relacionado con las investigaciones científicas en paludismo junto a nuestros colegas directivos de los PNCM para mejorar y aumentar la cobertura de las medidas de control de esta enfermedad durante el embarazo, lo que conllevaría a reducir las posibilidades de complicaciones clínicas para la mujer embarazada, el feto y también para el recién nacido, que debe ser nuestro gran reto en el presente y en el futuro inmediato. Cuan efectivas estarán resultando en nuestro medio estas medidas terapéutico profilácticas en mujeres embarazadas con coinfección malaria VIH, es esta una gran interrogante, lo cual será motivo de investigaciones científicas que desarrollaremos de conjunto con algunas instituciones asistenciales del Ministerio de Salud en Angola.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Paludismo. Informe de Grupo Científico de la OMS. Ginebra: OMS 2018, Serie de Informes Técnicos: 64.
2. World Health Organization. World malaria report, 2017. Geneva. WHO; 2018. [acceso: 05/09/2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205559/WHO_HTM_GMP_2016.2_spa.pdf;jsessionid=DD8C013034924E5A4599CEE0C450615?sequence=1_2
3. Requena P. Pregnancy and malaria exposure are associated with changes in the B cell pool and in plasma eotaxin levels. J Immunol. 2014;9(5):88-96.
4. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2017. [acceso: 19/09/2019]. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1

5. Uneke CJ. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa: I: Introduction to placental malaria. *Yale J Biol Med.* 2010;80:39-50.
6. Prieto L, Cortes M, Cabrillo E, Gonzalez-Gonzalez A. Malaria and Pregnancy. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2015;48(1):23-4.
7. Hammerich A, Campbell OM, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality—experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health.* 2015;7(7):573-6.
8. Voittier G, Arsac M, Farnoux C, Kurdjian P, Baud O, Aujard Y. Congenital malaria in neonates: two case report and review of literature. *Paediatrica.* 2018;97:500-12.
9. Wort U, Hastings I, Mutibingwa TK, Brabin B. The impact of endemic and epidemic malaria on the risk of stillbirth in two areas of Tanzania with different malaria transmission patterns. *Malar J.* 2016;5:89.
10. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;33(4):517-25.
11. Diagne N, Rogler C, Gisse B, Trape JF. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017;91:166-70.
12. Paya RC. Paludismo y gestación. *Ginecol Obstet Clínica.* 2014;5(4):204-10
13. Menéndez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today.* 2005;11(5):178-83.
14. Shulman C, Marshall T, Dorman E, Bulmer J, Cutts F, Peshu N, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 2017;6(10):770-8.
15. Rohrig G, Maier WA, Seitz HM. Grow-stimulating influence of human chorionic gonadotropin on *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Zentralbl-Bakteriol.* 2017;289(1):89-99.
16. Brabin B, Piper C. Anemia- and malaria attributable low birthweight in two populations in Papua New Guinea. *Ann Hum Biol.* 2017;24:547-55.
17. Menéndez C, D'Alessandro U, ter Kuile FO. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. *Lancet Infect Dis.* 2017;7:126-35.
18. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: WHO; 2017. [acceso: 05/09/2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1

19. World Health Organization. Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030. 2015. [acceso: 26/09/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es/>
20. Informe mundial sobre el paludismo 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2017. [acceso: 10/08/2019]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2017

Conflicto de intereses

La realización de este trabajo no tiene conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Maria Madalena Marcos Paquise: Diseño de la investigación y revisión bibliográfica.

Filomeno Fortes: Revisión crítica del contenido.

Joana Filipa Machado Morais: Revisión crítica del contenido.

Lázara Rojas Rivera: Diseño de la investigación, escritura y revisión bibliográfica.

Financiación

La realización de este trabajo no constó con fuentes de financiación.