



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### CASO CLÍNICO

# Malaria y gestación: complicaciones, prevención y tratamiento



Marta Agenjo González

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital La Zarzuela, Madrid, España

Recibido el 14 de julio de 2014; aceptado el 21 de julio de 2014

Disponible en Internet el 16 de septiembre de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Malaria en gestación;  
Tratamiento  
intermitente preventivo;  
Bajo peso al nacimiento

#### KEYWORDS

Malaria in pregnancy;  
Intermittent preventive  
treatment;  
Low birth weight

**Resumen** La malaria es una enfermedad emergente en Occidente debido a la inmigración y el turismo. Si se da en el embarazo, se asocia a resultados desfavorables, como anemia, bajo peso al nacimiento, aborto, muerte neonatal y materna. Por eso la Organización Mundial de la Salud aconseja un tratamiento de prevención en todas las gestantes que vivan en zonas endémicas. Dichos fármacos están cambiando debido al aumento de resistencias. Se presenta el caso de una gestante que presentó malaria en el primer trimestre de gestación con diversas complicaciones. También se revisan los resultados de nuevos fármacos para el tratamiento y la prevención de esta enfermedad.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Malaria and pregnancy: Complications, prevention and treatment

**Abstract** Malaria rates are increasing in western countries due to immigration and tourism. Malaria infection in pregnant women is a major risk for anemia, low birth weight, miscarriage, and maternal and perinatal mortality. The World Health Organization recommends intermittent preventive treatment in pregnant women in endemic areas. This treatment is changing because of increasing resistance. We report a case of a pregnant woman with malaria in the first trimester and its adverse outcome. We also review different drugs for the treatment and prevention of this infection.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La malaria es una enfermedad causada por un parásito del género *Plasmodium* y es transmitida por el mosquito *Anopheles* hembra, resultando una parasitemia periférica que puede

cursar de forma asintomática<sup>1</sup>. El paludismo o malaria es una enfermedad prevalente en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo, especialmente en África, aunque también existe una alta incidencia en Asia, Oceanía, Oriente Medio y Turquía<sup>2</sup>.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2014.07.016>

0304-5013/© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Más de 30 millones de mujeres se embarazan cada año en áreas endémicas del África subsahariana. En áreas de baja transmisión de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), la inmunidad adquirida es baja y las mujeres gestantes son susceptibles de malaria severa, que puede provocar aborto, muerte anteparto o muerte materna. En áreas con elevada transmisión, los niveles de inmunidad adquirida son altos y las mujeres son susceptibles de infección asintomática, que resulta en anemia, parasitemia placentaria o bajo peso al nacer<sup>3</sup>. Además, puede producir malaria congénita, que se define como la presencia del parásito *Plasmodium* en los eritrocitos del neonato de menos de 7 días de vida y su incidencia es del 0-37%<sup>4</sup>.

Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una estrategia preventiva para mujeres gestantes que vivan en áreas endémicas para malaria con el fin de reducir los efectos adversos, tanto maternos como fetales. El tratamiento antimalaria intermitente preventivo durante el primer y el segundo trimestres y el uso de insecticida contra el mosquito han demostrado disminuir significativamente el riesgo mortalidad neonatal y de bajo peso al nacimiento en regiones con transmisión estable de malaria<sup>5</sup>.

Dicha profilaxis ha consistido principalmente en un tratamiento con sulfadoxina-pirimetamina, administrado en al menos 2 dosis durante la gestación<sup>6</sup>. Pero la combinación sulfadoxina-pirimetamina está disminuyendo su efectividad debido al aumento de resistencia del *P. falciparum*, por lo que se han empezado a valorar nuevos fármacos. La terapia combinada derivada de artemisina se recomienda como primera línea de tratamiento de malaria en el segundo y el tercer trimestres de gestación<sup>7</sup>. La OMS considera que no hay suficientes datos para recomendarla en el primer trimestre, aunque en algunos países, como Zambia, ya lo han reemplazado como primera elección desde el comienzo de la gestación, tanto para tratamiento preventivo como terapéutico de episodios de la enfermedad. Mayando et al.<sup>8</sup> realizaron un estudio prospectivo comparando resultados perinatales, como la mortalidad anteparto y neonatal, el bajo peso al nacimiento, las malformaciones, y desarrollo neurológico a los 12 meses, comparando artemetero-lumefantrina (Coartem®, Novartis Pharma AG) con sulfadoxina-pirimetamina durante el primer trimestre, sin objetivarse diferencias significativas en ningún parámetro.

En cuanto al tratamiento de un episodio de malaria durante el embarazo, debe ser multidisciplinar, ya que la gestación puede agravar las formas de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento debería ser intrahospitalario, al menos hasta que desapareciera el parásito en sangre. El tratamiento habitual es el de quinina por vía intravenosa, la cual requiere determinación de glucemias, diuresis y monitorización electrocardiográfica. Se deben determinar periódicamente la hemoglobina y las plaquetas, y si la parasitemia alcanza tasas de más del 10% en sangre, valorar una exanguinotransfusión. También debe evitarse la hiperpirexia, ya que temperatura mayor a 42° C puede desencadenar lesiones neurológicas permanentes y producir pérdida de bienestar fetal o desencadenar el parto<sup>2</sup>.

El tratamiento específico contra la malaria debe determinarse en función de la gravedad y el tipo de parásito, aunque los estudios de seguridad son escasos, principalmente en el primer trimestre de gestación. Actualmente, la OMS recomienda tratar el paludismo no complicado con

cloroquina en las áreas donde no haya resistencia al fármaco, con sulfadoxina-pirimetamina en las áreas donde haya resistencia y con quinina durante el primer trimestre de embarazo y donde la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina no sean eficaces<sup>9</sup>.

Algunos fármacos antipalúdicos no se recomiendan en el embarazo, como la tetraciclina y la doxiciclina por sus efectos adversos sobre el crecimiento óseo fetal, la halofenrina por su efecto cardiotoxico o la primaquina debido al riesgo de hemólisis intravascular para la madre y el feto<sup>9</sup>.

Los tratamientos combinados basados en la artemisinina han demostrado ser seguros y eficaces<sup>10</sup> y se recomiendan para tratar la malaria resistente a otros fármacos, aunque actualmente no se recomiendan en el primer trimestre.

En cuanto a la malaria congénita, parece que se produce por el paso del parásito a través de las vellosidades coriónicas durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, o el trabajo del parto, por lo que sería prioritario eliminar el parásito en sangre antes del parto, ya que el neonato podría presentar una infección generalizada con fiebre, irritabilidad, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia. Tras la expulsión fetal, se debe tomar una gota gruesa al niño y una muestra de sangre de cordón umbilical para verificar la transmisión materno-fetal<sup>2</sup>.

## Descripción del caso

Mujer de 28 años, gestante de 17 semanas, natural de Guinea, que acude a nuestras consultas para control obstétrico. No tenía antecedentes personales de interés y como antecedentes gineco-obstétricos presentaba un aborto previo y un embarazo ectópico que requirió salpingectomía. El control del primer trimestre del embarazo lo había realizado en Guinea y aportó una analítica con hemoglobina de 9,7 g/dl y hematocrito de 27,8 y una detección de *P. falciparum* positiva, que fue tratada con artemetero-lumefantrina cuando la edad gestacional era de 13 semanas.

Se comenzó el tratamiento con hierro por vía oral y se realizó una ecografía, objetivándose biometría acorde y bienestar fetal, por lo que se solicitó la ecografía en la semana 20 de gestación. En dicha ecografía se objetivaron que la biometría era una semana menor a la que correspondía y una agenesia renal derecha. Se repitió la ecografía en la semana 24 de gestación, observando una biometría acorde con 2 semanas menos que la correspondiente por amenorrea, siendo el peso fetal estimado en un percentil menor a 3. Además, se objetivó una arteria subclavia aberrante (ARSA), por lo que se solicitaron un ecocardiograma, una serología completa para *Toxoplasma*, rubéola citomegalovirus y herpes (TORCH) y un test de gota gruesa para malaria. Se ofreció a la paciente la realización de una amniocentesis o determinación de ADN fetal en sangre materna para completar el diagnóstico diferencial de retraso de crecimiento intrauterino precoz pero rechazó la prueba.

El ecocardiograma confirmó la arteria subclavia aberrante, informando el resto del estudio un corazón sano. En cuanto a la serología, fue negativa para citomegalovirus, herpes, parvovirus B19 y *Toxoplasma*. El test de gota gruesa informó como negativo para malaria.

En la semana 30 de gestación, el peso fetal estimado es de 1.050 g, correspondiendo este a un percentil 3, siendo la

cantidad de líquido amniótico normal y los parámetros de estudio Doppler en la arteria umbilical y cerebral media dentro de la normalidad. La analítica informa de hemoglobina 10,8 mg/dl. A partir de entonces, se realizan ecografías cada 2 semanas, manteniéndose el peso fetal estimado en un percentil 3-4 y el resto de los parámetros dentro de la normalidad. Durante todo el control del embarazo la paciente presenta buen estado general y constantes vitales dentro de la normalidad.

Finalmente, se procedió a la inducción del parto con prostaglandinas a la semana 38 de gestación por crecimiento uterino retardado, siendo la última ecografía 2 días antes y mostrando un peso fetal estimado de 2.200 g, correspondiendo a un percentil 1. Tanto el líquido amniótico como el estudio Doppler fueron normales.

Se produjo el parto eutócico un día más tarde, siendo el peso fetal de 2.300 g y obteniendo el recién nacido un Apgar de 9/9 y pH 7,32. Durante el puerperio inmediato, se produjo una atonía uterina que se resolvió con misoprostol.

La analítica posparto materna mostró una hemoglobina de 11,2 g/dl y un hematocrito del 33,2%. En cuanto al neonato, se le realizó un estudio de gota gruesa y sangre del cordón umbilical, resultando negativo para malaria. Además, se realizaron ecografías para descartar alguna anomalía, objetivándose únicamente la agenesia renal derecha, ya conocida durante el embarazo. El cariotipo mostró un estudio cromosómico 46 XX normal.

## Discusión

La malaria es un importante problema de salud que se da con mayor gravedad durante el embarazo y se relaciona con aborto, anemia materna, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino<sup>6</sup>. Debido a la inmigración y a los viajes a zonas endémicas, estamos viendo en Occidente un creciente número de pacientes con esta enfermedad propia de áreas tropicales.

La malaria es el mayor determinante de anemia en el embarazo en primigestas en regiones endémicas<sup>11</sup>, mientras que la deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en mujeres multíparas, ya que tiene una inmunidad parcial a la malaria placentaria. Se considera anemia cuando existe una hemoglobina menor a 11 g/dl o un hematocrito menor al 33%<sup>12</sup>. En el caso expuesto, la paciente presentaba una hemoglobina de 9,7 g/dl y un hematocrito de 27,8.

Guinea es área endémica para malaria y su tasa de transmisión es alta, por lo que los riesgos más frecuentes en el embarazo son la anemia y el bajo peso neonatal<sup>3</sup>, tal y como ocurrió en el caso expuesto. La especie más frecuente de *Plasmodium* es el *falciparum* (85%), que además es resistente a la cloroquina, por lo que se recomiendan otros tratamientos de primera elección.

La paciente presentó un episodio de malaria entre el primer y el segundo trimestres, que se trató con artemerato-lumefantrina, pero no había seguido un tratamiento intermitente preventivo, que es lo que aconseja la OMS a todas las pacientes gestantes durante el primer trimestre para evitar la enfermedad y así disminuir la incidencia de efectos adversos. En cuanto al tratamiento recibido, está desaconsejado por la OMS durante el primer trimestre de

gestación<sup>10</sup>, aunque es usado por un 54% de las gestantes en áreas endémicas. Aun así, se han realizado diversos estudios en los que no se demuestran un aumento de efectos adversos o malformaciones fetales con el uso de artemerato-lumefantrina en el primer trimestre con respecto al uso de sulfadoxina-pirimetamina<sup>7,13</sup>, por lo que están abiertas otras líneas de investigación para alcanzar datos concluyentes.

Se objetivó una restricción del crecimiento intrauterino desde la semana 20 de gestación y, como en nuestro medio, las causas más frecuentes son alteraciones genéticas, infección por TORCH o insuficiencia placentaria, se le realizaron las pruebas pertinentes para descartar dichas patologías, excepto la amniocentesis para determinación de cariotipo fetal, que fue rechazada por la paciente. Tanto la serología como la valoración Doppler fueron normales. El bajo peso fetal es un riesgo atribuible a malaria. Se estima que en zonas endémicas, el 19% de los recién nacidos con bajo peso se deben a la malaria, siendo los hijos de primigestas los que presentan mayor riesgo de padecerlo<sup>1</sup>. Por tanto, al excluir otras causas, atribuimos el bajo peso fetal a la enfermedad por malaria.

Además, se objetivó en el feto agenesia renal derecha y ARSA, siendo el cariotipo realizado posparto normal. El tratamiento con artemerato-lumefantrina no se ha asociado a un aumento de las malformaciones fetales pero no está recomendado por la OMS en el primer trimestre de gestación y continúa investigándose, por lo que no podemos determinar si tuvo relación con las 2 malformaciones fetales encontradas.

Al nacimiento, se realizó el estudio de gota gruesa en el recién nacido, con lo que se confirmó la ausencia de malaria congénita, lo que era predecible, ya que se suele producir cuando existe parasitemia materna en el tercer trimestre de gestación o durante el parto<sup>2</sup> y habíamos confirmado la ausencia de parasitemia materna desde la semana 24 de gestación, por lo que el riesgo de transmisión materno-fetal era muy bajo.

Los parámetros de Apgar y pH en el neonato fueron normales, siendo el peso fetal la mayor alteración y la causa de la inducción del parto. Probablemente, un tratamiento preventivo intermitente habría evitado el bajo peso al nacer, ya que ha demostrado disminuir los efectos adversos de la enfermedad<sup>5</sup>.

La malaria es una enfermedad emergente y no muy bien conocida en Occidente. Es necesario conocer los riesgos asociados durante la gestación para poder detectarlos o prevenirlos, así como los estudios de nuevos fármacos y el beneficio/riesgo de su utilización.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Stephens J, Ofori M, Akyinbah I, Wilson M, Akanmori B. Prevalence of peripheral blood parasitemia, anaemia and low birthweight among pregnant women in a suburban area in coastal Ghana. *Pan Afr Med J*. 2014;17(Supp 1):3.
2. Prieto L, Cortes M, Cabrillo E, González González A. Malaria y embarazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48:23–34.
3. World Health Organization. Malaria in pregnancy. Guidelines for measuring key monitoring and evaluation indicators. 2007.
4. Singh J, Soni D, Mishra D, Singh HP, Bijesh S. Placental and neonatal outcome in maternal malaria. *Indian Pediatr*. 2014;51: 285–8.
5. Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, Keating J, Yukich J, Bennett A, et al. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: A meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:942–9.
6. World Health Organization. Live at risk. Malaria in pregnancy. 2003.
7. World Health Organization. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. 2007.
8. Manyando C, Mkandawire R, Puma L, Sinkala M, Mpabalwani E, Njunju E, et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: Results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J*. 2010;9:249.
9. World Health Organization, Regional Office for Africa. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville: World Health Organization; 2004.
10. Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: Meta-analysis. *Lancet*. 2004;363:9–17.
11. Matteelli A, Donato F, Sgijheini A, Muchi JA, Leopardi O, Astori L, et al. Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1994;88: 475–83.
12. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011 [consultado May 2014]. Disponible en: <http://who.int/vmnis/indicator/hb.pdf>.
13. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B, et al. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: An observational cohort. *Malar J*. 2014;13:197.