

Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el Hospital Regional de Loreto, Perú

Malaria in pregnant women between March 2002 and July 2003: experience in Hospital Regional de Loreto, Peru

César Ramal Asayag ¹, Pilar Pinedo Iglesias ²

RESUMEN

Introducción: la malaria es una enfermedad parasitemia endémica en el norte del Perú tanto a nivel de la costa como de la selva. El conocimiento sobre la incidencia de malaria en gestantes, de malaria congénita y algunas variables asociadas, es aún escaso.

Objetivo: determinar la incidencia acumulada de malaria en gestantes en un periodo de 15 meses en el Hospital Regional de Loreto. Determinar la incidencia de malaria congénita.

Material y método: estudio epidemiológico analítico que busca determinar la asociación entre malaria en gestantes con: bajo peso al nacer, prematuridad, caso anterior de malaria, primigesta, edad menor a 21 años y fiebre con malaria utilizando inferencia estadística, Odds Ratio con intervalos de confianza, valor de chi y valor de p.

Resultados: la incidencia acumulada de malaria en gestantes seguidas durante 15 meses fue de 15,3 %. No se encontraron casos de malaria congénita. Se encuentra asociación entre malaria en gestantes y bajo peso al nacer ($p = 0,0001855$), prematuridad ($p = 0,0214822$), caso anterior de malaria ($p = 0,0000281$). No se encuentra asociación con condición de primigesta ni gestante menor de 21 años. Fiebre no es predictor clínico de malaria en gestantes. Otros hallazgos importantes son la asociación entre malaria por *P. falciparum* y óbitos durante gestación ($p = 0,0196497$) y que los promedios de hematocrito y hemoglobina son menores en gestantes con malaria comparados con gestantes sin malaria.

Conclusiones: este estudio de malaria en gestantes encuentra una mayor asociación con bajo peso al nacer y prematuridad. Los casos de *Malaria falciparum* se asociaron con óbito fetal, no hubo casos congénitos.

Palabras clave: malaria, gestantes, incidencia, congénita.

ABSTRACT:

Introduction: Malaria is an endemic parasitic disease in northern Peru, both in the coast and in the jungle. There is still poor knowledge about the incidence of malaria in pregnant women, as well as about congenital malaria and some associated variables.

Objective: To determine the cumulative incidence of malaria in pregnant women during a 15-month period in Hospital Regional de Loreto, and to determine the incidence of congenital malaria.

Material and Method: An analytical epidemiological study aiming to determine the association between malaria in pregnant women and: low birth weight, prematurity, prior malaria infection, first pregnancy, being less than 21 years old, and the presence of fever with malaria, using statistical inference, odds ratios and confidence intervals, chi squares and p statistics.

Results: The cumulative incidence of malaria in pregnant women followed for 15 months was 15,3%. No cases of congenital malaria were found. There is an association between malaria in pregnant women and low birth weight ($p = 0,0001855$), prematurity ($P = 0,0214822$), and a prior malaria infection ($p = 0,0000281$). There was no association between malaria and being a first pregnancy or being less than 21 years old. Other important findings were the association between *P. falciparum* malaria and fetal deaths during pregnancy ($p = 0,0196497$), and that average hematocrit and hemoglobin values are smaller in pregnant women with malaria compared to pregnant women without malaria.

Conclusions: The study about malaria in pregnant woman found a significant association of this infection with low birth weight and prematurity. Malaria caused by *P. falciparum* during pregnancy is associated with fetal death there were no cases of congenital malaria.

Keywords: Malaria, pregnant women, incidence, congenital.

INTRODUCCIÓN

La malaria gestacional es una infección por *Plasmodium* durante el embarazo y el puerperio¹. Se considera transmisión congénita cuando se encuentra parásitos plasmodiales en sangre periférica el primer día de vida. Otros consideran cuando el parásito ha sido confirmado en los primeros siete días de vida o haber sufrido la enfermedad palúdica, antes y durante el embarazo. En áreas endémicas resulta difícil distinguir si se trata de malaria congénita o adquirida porque en la mayoría de los casos la malaria congénita se manifiesta algunas semanas después del nacimiento. El recién nacido adquiere la infección: por vía hemática (líquido amniótico), vía transplacentaria, piel, picadura de mosquito y transfusión de productos sanguíneos². Han sido reportados también casos de malaria congénita por *Plasmodium vivax*^{3,4}.

Se presentan abortos espontáneos, niños de bajo peso (menor de 2,5 kilos al nacimiento) y muerte neonatal. Pese a que la prevalencia y densidad parasitaria es mayor en gestantes comparadas con las no gestantes, la infección por *P. falciparum* es usualmente asintomática. La inmunidad

clínica parcial adquirida durante los años de exposición a malaria antes del embarazo no previene la infección, pero reduce el riesgo de enfermedad severa. Por tanto, la expresión clínica de la malaria en la gestación no es muy rica.

Durante el año 1997 en Loreto, Perú se evaluaron 50 gestantes con malaria atendidas en el Hospital Regional de Loreto, encontrando que 27 correspondieron a malaria por *P. falciparum* y 23 a malaria por *P. vivax*. Óbitos fetales, prematuridad y retardo de crecimiento intrauterino son más frecuentes en gestantes con malaria por *P. falciparum*⁵. Datos de los programas materno perinatales de la Dirección de Salud de Loreto, reportan como importante causa de muerte entre gestantes, la malaria⁶. En otro estudio realizado en el Hospital del Ministerio de Salud de Tumbes, se siguió la evolución de diez fetos en gestantes con malaria por *P. vivax* y *P. falciparum* controlados clínica y ecográficamente; encontrando que la complicación más frecuente fue el sufrimiento fetal agudo o crónico (80%) y en un sólo caso hubo óbito (10%)⁷. Se ha reportado tres abortos en gestantes durante el primer trimestre, todas primigrávidas⁸. La malaria congénita es muy rara con sólo alrededor de 300 casos reportados en la literatura. Muchos niños con malaria congénita presentan durante el segundo mes de vida signos

1 Jefe Servicio Medicina Hospital Regional de Loreto, Perú.

Ex Coordinador Regional Malaria y OEM, Disa Loreto.

Posgrado en Infectología y Medicina Tropical.

2 Obstetrix, Departamento Gineco Obstetricia. Hospital Regional de Loreto, Perú.

y síntomas no específicos⁹. El índice de malaria congénita se ha estimado en 1 a 4 %¹⁰. En Gabón, área donde la malaria es endémica, el embarazo está asociado a incremento en la sensibilidad de enfermar por malaria; sobre 177 mujeres, el 57 %, tuvieron parasitemia microscópica; 139 (64 %) fueron primigrávidas, 38 (40 %) cursaban segundo embarazo y 180 (64 %) fueron adolescentes¹¹. La prevalencia de anemia fue 71 % y estuvo asociada con parasitemia a *P. falciparum*: mujeres con anemia moderada o severa tuvieron mayor densidad parasitaria. Las primigrávidas y gestantes jóvenes son las más susceptibles para infección malárica¹². Shulman et al encuentran que malaria durante la gestación es una de las causas prevenibles más importantes de bajo peso al nacer. También es causa de anemia materna severa contribuyendo a mortalidad materna. Se estima que alrededor del 40% de las gestantes del mundo se exponen a infección malárica durante la gestación¹³.

Los casos de malaria en gestantes son considerados graves aún cuando la clínica sea aparentemente leve y deben ser manejados en hospital. En la Dirección de Salud Loreto, durante el año 1998 se emitió la Directiva Regional del Programa de Control de Malaria, PCM, No. 001-98: Prevención de morbi-mortalidad en gestantes y neonatos¹⁴. Por diversas razones las indicaciones vertidas en la Directiva no se llegaron a operativizar, por lo tanto no se pudo disponer de datos sobre prevalencia de malaria en gestantes y malaria congénita.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico analítico con inferencia estadística utilizando estimación con intervalos de confianza para el valor de OR; poder estadístico con pruebas de hipótesis: Chi cuadrado (Mantel-Haenszel, corrección de Yates y test exacto de Fischer). Determinación de “p” para evaluar significancia estadística. Para cálculos se utilizó el programa estadístico SPSS 16. La muestra es por conveniencia no probabilística.

Objetivo general: determinar la incidencia de malaria en gestantes seguidas durante 15 meses en el Hospital Regional de Loreto. Determinar la incidencia de malaria congénita.

Objetivos específicos: determinar la asociación entre malaria en gestantes y bajo peso al nacer, prematuridad, caso anterior de malaria, condición de primigesta, ser gestante joven (edad menor a 21 años). Determinar si la fiebre (temperatura axilar mayor de 37.5 grados Celsius) es criterio clínico predictivo de malaria en gestantes.

Criterios de inclusión: gestante procedente o residente en área de riesgo de transmisión de malaria que acude al Hospital Regional de Loreto al control pre natal o por otra causa. Gestantes en la que se practique un examen de gota gruesa y frotis y el resultado es positivo. Positivo significa el hallazgo de *Plasmodium falciparum*, o *Plasmodium vivax*, o *Plasmodium malariae* o formas mixtas. Neonatos hijos de madres con malaria durante la gestación en los que se practique un examen de gota gruesa y frotis tanto en sangre periférica como en cordón umbilical y el resultado

sea positivo a especies plasmodiales. En este caso se vigilará al 7° día de nacido y si lo amerita después del 7° día: fiebre, irritabilidad, dificultad para alimentarse, anemia, hepatoesplenomegalia, ictericia.

RESULTADOS

Entre marzo del 2002 y julio del 2003 se incorporaron al estudio 163 gestantes. El promedio de edad fue de 23,9 años, valor máximo 42, valor mínimo 14 y rango 28. La procedencia de las pacientes, Iquitos 99 (60,7 %), Punchana 23 (14,1 %), San Juan 5 (3,1 %), otras zonas del departamento de Loreto 32 (19,7 %), otros departamentos del Perú 3 (1,8 %) y otro país 1 (0,6 %). El 23,3 %, (38 pacientes), tienen antecedentes de caso de malaria. De las pacientes que tuvieron malaria durante la gestación, tres lo presentaron en el primer trimestre (12 %), 11 en el segundo (44 %) y 11 durante el tercer trimestre (44 %). De los casos de malaria entre gestantes 14 (56 %) correspondieron a malaria por *P. falciparum*, 10 (40 %) a malaria por *P. vivax* y un caso (4 %) a malaria mixta. La asociación estadística de algunas variable y la presencia de malaria se presentan en la Tabla 1.

La incidencia acumulada de malaria en gestantes durante 15 meses fue de 15,3 %. No encontramos casos de malaria congénita al no haber encontrado gota gruesa positiva en sangre periférica y de cordón umbilical en neonatos nacidos de madres con malaria durante la gestación.

Tabla 1. Asociación malaria gestantes y diferentes variables

Malaria en Gestantes	OR	IC 95 %	Chi	p
Bajo peso al nacer (<2500 gramos)	5,91	(1,93 < OR < 18,18)	13,97	0,0001855
Prematuridad	3,19	(1,01 < OR < 9,87)	5,29	0,0214822
Caso anterior de malaria	6,05	(2,24 < OR < 16,48)	17,54	0,0000281
Condición de primigesta	0,88	(0,34 < OR < 2,25)	0,08	0,7755333
Gestante joven (< a 21 años)	1,16	(0,43 < OR < 3,06)	0,11	0,7410497
Fiebre (temperatura axilar > 37,5 C)	1,75	(0,35 < OR < 7,71)	0,16 *	0,6846774
Óbitos por <i>P. falciparum</i>	24,67	(1,57 < OR < 746,48)	6,68 *	0,0097749 Fisher 0,0196497

* Corrección de Yates

DISCUSIÓN

La incidencia acumulada de malaria en gestantes durante 15 meses fue de 15,3 %. Este valor coincide con el reportado por Fischer¹⁵. El índice parasitario anual (IPA) para el año 2001 fue de 41,34 x 1 000. La incidencia de malaria en gestantes es mucho más alta que en población general. En áreas donde malaria es endémica, el embarazo se asocia a aumento de susceptibilidad para malaria. El

riesgo de infección durante el embarazo puede deberse a supresión de inmunidad para malaria preexistente¹⁶.

No encontramos durante 15 meses de seguimiento en nuestra serie casos de malaria congénita, afirmación hecha en base a que no encontramos gota gruesa positiva en sangre periférica ni de cordón umbilical en neonatos hijos de madres con malaria durante la gestación. Esto no significa que no exista en nuestro medio, pero al parecer es de presentación bastante más rara que en otras áreas geográficas. Coincidimos con Romand S, Bouree et al¹⁷ que mencionan que encontrar casos de malaria congénita, aún en zonas endémicas, es un evento muy raro. Lamikanra¹⁸ del mismo modo, no encuentra casos de malaria congénita entre neonatos; pese a encontrar positividad en gestantes (2,97%); en placenta (2,94%) y en cordón umbilical (0,95%). Singh¹⁹ realiza un seguimiento a 2 127 gestantes durante tres años en India Central no encontrando casos de malaria congénita. Ibhanebhor²⁰ encuentra prevalencia de malaria neonatal del 8 %. Fisher¹⁵ encuentra malaria congénita en 7 % de recién nacidos. Lee²¹ reporta en 1996 lo que podría ser el primer caso de malaria congénita en Singapur desde que el país fue declarado libre de malaria, en 1982.

En la cohorte seguida en nuestro estudio, la media aritmética del peso al nacer de los niños hijos de madres con malaria durante la gestación fue de 2 745 gramos frente a los 3 035,2 gramos de neonatos hijos de madres sin malaria durante la gestación. Esta es una diferencia de 290,2 gramos. Encontramos que existe asociación entre bajo peso al nacer (< 2 500 gramos) y malaria en gestantes OR 5,91 (1,93 < OR < 18,18), valor de Chi Mantel-Haenszel 13,97 (p = 0,0001855). Este hallazgo coincide con lo reportado por Singh¹⁹ quien encuentra que el promedio de peso de 155 neonatos hijos de madres con malaria fue 350 gramos menos que 175 neonatos hijos de madres sin malaria. Esta diferencia en peso al nacimiento fue estadísticamente significativo tanto para *P. falciparum* (P < 0,0001; df = 278) como para *P. vivax* (P < 0,0001; df = 223).

En cuanto a la malaria en gestantes y prematuridad (< 37 semanas), encontramos en nuestra serie que existe asociación entre prematuridad y malaria en gestación OR 3,19 (1,01 < OR < 9,87), valor de Chi Mantel-Haenszel 5,29 (p = 0,0214822), hallazgo que coincide con lo reportado por Padilukla⁸.

En nuestra serie de gestantes también encontramos que existe asociación entre caso anterior de malaria con caso de malaria durante la gestación, OR 6,05 (2,24 < OR < 16,48), valor de Chi Mantel-Haenszel 17,54 (p = 0,0000281).

No encontramos que la condición de primigesta sea factor de riesgo para desarrollar malaria durante la gestación. En nuestra serie el 44 % de gestantes que tuvo malaria fueron primigestas, el 48 % fueron múltiparas (2-5 gestaciones) mientras que el 8 % gran múltiparas (más de 5 gestaciones). Bouyou-Akotet M¹¹ sobre 177 gestantes encuentra 57% de parasitemia; el 64 % de ellas fueron primíparas, el 40% segundigestas. El incremento de

susceptibilidad a malaria durante el primer embarazo se puede explicar por la ausencia de anticuerpos anti-adhesión en la primigrávidas que está siendo expuesta por primera vez a una cepa plasmodial diferente, una sub población que se adhiere exclusivamente al coindritín sulfato A y al ácido hialurónico en la placenta¹⁶.

No encontramos que la condición de gestante joven (< a 21 años) sea factor de riesgo para desarrollar malaria durante la gestación. Se hizo también cálculos con edades menores: 20, 19, 18, 17 e incluso 16. Tampoco para estas edades encontramos mayor riesgo de hacer malaria durante la gestación. Esto difiere del reporte de Bouyou-Akotet M.¹¹ La explicación planteada para discutir es que nos encontramos en zona endémica, afectándose todos los grupos etéreos.

La fiebre (temperatura axilar > 37,5 C) ha perdido sensibilidad como predictor clínico de malaria²². Esto fue motivo para evaluar si se encuentra lo mismo en gestantes. En efecto, no encontramos que fiebre sea criterio clínico predictivo de malaria en gestantes. Proponemos incluir una prueba de gota gruesa y frotis obligatoria como parte del control pre natal en gestantes que viven o proceden de zonas endémicas de malaria, máxime si la fiebre podría no tener sensibilidad adecuada para detectar casos de malaria.

Otros hallazgos importantes: malaria en gestantes y óbitos: entre las 25 gestantes con malaria se presentaron dos óbitos, (Tasa de letalidad por malaria 8 %), que se presentaron en madres que tuvieron malaria por *P. falciparum*. Una de ellas de 17 años de edad y primigesta; la segunda 35 años y tercigesta. En ambas la infección por malaria falciparum se produjo durante el segundo trimestre y presentaron con anterioridad casos de malaria. Entre las 138 gestantes sin malaria se presentó un óbito (letalidad 0,7 %) en una gestante de 14 años de edad. Encontramos asociación entre óbitos y malaria por *P. falciparum* durante la gestación; corrección de Yates p = 0,0097749, test exacto de Fisher muestra p = 0,0196497.

La presentación clínica de malaria falciparum en gestantes depende del estado inmune de la paciente, que se determina por las exposiciones previas a infección malárica. En gestantes con escasa o inmunidad no existente, como puede ser el caso de mujeres que provienen de áreas no endémicas o que ingresan a áreas maláricas, la infección está asociada a alto riesgo malaria grave/complicada y muerte materna y perinatal¹³. En ausencia de otra causa, se cree que el riesgo alto de adquirir malaria durante la gestación se debe a la supresión de inmunidad para malaria preexistente. Sin embargo es probable que existan otras explicaciones. Puede deberse también a la diferencia de cepas plasmodiales que parasitan a la gestante causada por las propiedades cito-adherentes de la placenta humana; la presencia o ausencia de anticuerpos anti-adhesión adquiridas en embarazos previos o por elevada producción de algunas citoquinas proinflamatorias en respuesta a la parasitización de la placenta humana. La infección malárica de la placenta causa un cambio en el perfil de citoquinas de Th2 a Th1 que puede ir en detrimento del embarazo¹⁶.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo se llevo a cabo de acuerdo a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que han actualizado los referidos postulados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo Medina NM et al. Paludismo gestacional: confusión del diagnóstico con síndrome HELLP. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76 (5):287-291.
2. Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull WHO*. 1983; 61(6): 1005-1016.
3. Espinoza L, Alger J. Malaria congénita por *Plasmodium vivax*. *Hon Pediátr* 1999. 10(1).
<http://www.bvs.hn/RHP/pdf/1999/pdf/Vol20-1-1999-5.pdf>
4. Diaz R, Funes J, Becerra J. Malaria Congénita Informe de un caso y revisión de literatura. *Rev Méd Hon* 1995. 63(3).
<http://www.bvs.hn/RMH75/pdf/1995/pdf/Vol63-3-1995-9.pdf>
5. Padilla A, Tiburcio H, Apolinario M. Gestación y Malaria. *Ginecol Obstet*.1997; 43(3):239-243.
6. Ministerios de salud 2007. Plan Nacional concertado de Salud, www.ins.gob.pe/insvirtual/ins/investigacionEnSalud/anexos/Plan%20Nacional%20Concertado%20de%20salud.pdf.
7. García J, Alfaro M. Complicaciones fetales en gestantes con paludismo. *Ginecol Obstet* 1997; 43(3):244-248.
8. Shukla M, Sharma V. Epidemiology of malaria in pregnancy in Central India. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Sante* 1999;77(7).
9. Ropa Viraraghavan, Barbara Jantausch et al. Congenital Malaria: Diagnosis and therapy. Westminster Publications, 2000; 39(1).
10. Hulbert TV. Congenital malaria in the United States: report of a case and review. *Clín Infect dis*. 1992; 14:922-926.
11. Bouyou-Akotet M, Ionete-Collard D, Mabika-Manfoumbi M et al. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Gabon. *Malar J*. 2003; 2(1):18.

12. Ministry of Health. Malaria Control Programme. Epidemiology of malaria in Kenya. *Afr J Med Pract*. 1994; 1(1):5-6.

13. Shulman C, Dorman E. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003; 97 (1):30-5.

14. Ramal C. Directiva Regional PCM No. 001-98. Prevención de morbi-mortalidad en gestantes y neonatos. Programa de Control de Malaria y OEM. Dirección de Salud Loreto. Iquitos 1998.

15. Fischer PR. Congenital malaria: an African survey. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(7):411-413.

16. Okoko B, Enwere G, Ota MO. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Trop*. 2003; 87 (2):193-205.

17. Romand S, Bouree P et al. [Congenital malaria. A case observed in twins born to an asymptomatic mother]. *Presse Med* 1994; 23(17):797-780.

18. Lamikanra OT. A study of malaria parasitaemia in pregnant women, placentae, cord blood and newborn babies in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* 1993; 12(4):213-217.

19. Singh N, Shukla MM, Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ* 1999; 77(7):567-72.

20. Ibhanechor SE. Clinical characteristics of neonatal malaria. *J Trop Pediatr* 1995; 41(6):330-333.

21. Lee WW, Singh M, Tan CL. A recent case of congenital malaria in Singapore. *Singapore Med J* 1996; 37(5):541-543.

22. Ramal C, Oliveira G, Herrera M, López A. Sensibilidad y especificidad de la fiebre como predictor clínico de malaria en Loreto, Perú. *Acta Med Per* 25(1) 2008.

CORRESPONDENCIA

César Ramal Asayag

ramalasayag@yahoo.fr

Recibido: 01/08/09

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/12/08