

## **EL PALUDISMO DURANTE EL EMBARAZO Y SUS CONSECUENCIAS SOBRE EL PRODUCTO DE LA GESTACIÓN.**

DrC. Santiago Almeida Campos<sup>1</sup>, José Marcos Ndembet Nguba<sup>2</sup>, Marcos Ebana Abeso Angono<sup>3</sup>, Francisco Obiang Obiang<sup>4</sup>, Matias Mañana Esono<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Cuba.

<sup>2, 3, 4, 5</sup> Universidad Nacional de Guinea Ecuatorial. Guinea Ecuatorial.

[almeidacampossantiago@gmail.com](mailto:almeidacampossantiago@gmail.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La alta incidencia del paludismo en Guinea Ecuatorial y las posibles consecuencias de esta enfermedad sobre el recién nacido determinó la necesidad de revisar el conocimiento actualizado que aparece en la bibliografía sobre el tema, pretendemos contribuir a un mayor conocimiento y con ello a una mejor prevención y tratamiento del paludismo durante la gestación evitando las repercusiones sobre el feto y el recién nacido. **Desarrollo:** Se revisó 49 artículos relacionados con el tema en ellos aparece reflejado que paludismo y embarazo son condiciones mutuamente agravantes. Los cambios fisiológicos del embarazo y los cambios patológicos debido a la malaria tienen un efecto sinérgico, empeorando la situación para la madre, el niño y el médico que los atiende. El paludismo por *Plasmodium Falciparum* puede tener en un curso turbulento y dramático en mujeres embarazadas. Las primigrávidas no inmunizadas son generalmente las más afectadas **Conclusiones:** Las gestantes presentan mayor incidencia de paludismo y de sus complicaciones presentándose una disminución de la inmunidad adquirida, especialmente en las primigestas, a la vez que la inmunidad antipalúdica eficaz es completamente transferida al feto y recién nacido. El paludismo durante la gestación causa diferentes alteraciones sobre el neonato como bajo peso al nacer, anemia y parto prematuro. También se ha asociado a una alta incidencia de aborto, mortinatos y Paludismo Congénito.

### **INTRODUCCIÓN**

La República de Guinea Ecuatorial está situada en África Central está repartida en 2 regiones: Región continental y Región insular con la isla de Annobón en el Océano Sud Atlántico y la isla de Bioko, donde se encuentra la capital, Malabo. La superficie del país es de 28.051 Km<sup>2</sup>. Guinea Ecuatorial cuenta con siete provincias, sub-divididas en distritos (18), que representan las unidades político-administrativas de gestión sanitaria.

La población es joven, más de 47,3% tiene menos de 15 años. La población es de más de 1.014.999 habitantes desigualmente repartida: el 75% de la población vive en Río Muni, con una densidad de 40 a 50 habitantes por Km<sup>2</sup>. La tasa de crecimiento poblacional es de 2,46%, con una esperanza de vida al nacer estimada en 59,3 años, en 2001 <sup>1</sup>.

El país se sitúa todavía en el rango 121 entre 177 países, por su Índice de Desarrollo de las Naciones Unidas. La 2da Conferencia Económica Nacional en Bata

adoptó el Segundo Plan Nacional de Desarrollo Horizonte 2020 y retuvo 15 programas prioritarios, de entre ellos, la Salud Para Todos en el año 2020 para cambiar la situación del país emergente al de un país en transformación hacia el desarrollo; en eso está el verdadero desafío del país <sup>1</sup>.

El perfil sanitario del País se caracteriza todavía por la alta prevalencia de enfermedades transmisibles (85% de las consultas), concretamente: paludismo, infecciones respiratorias agudas y enfermedades diarreicas agudas, que constituyen las principales causas de mortalidad en niños de menos de 5 años. La mortalidad materna sigue situándose por encima de 352 por 100.000 nacidos vivos <sup>1</sup>.

El paludismo, también denominado malaria, es una enfermedad infecciosa parasitaria causada por protozoarios apicomplexos del género *Plasmodium*. De casi 150 especies clasificadas en este género, son cuatro las que más comúnmente infectan al ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale* <sup>2,3,4</sup>. Además, *P. Knowlesi*, un parásito de los monos, ha sido documentado como una causa de las infecciones humanas y algunas muertes en Asia Sudoriental <sup>48</sup>.

Aunque cada una de ellas posee atributos biológicos específicos, lo que da lugar a diferentes formas clínicas de paludismo, todas comparten la capacidad de generar, entre otros, un signo clínico que caracteriza la enfermedad durante el período de estado, tal es la aparición de una sucesión de paroxismos o crisis febriles elevadas, separadas entre sí por lapsos de horas siempre iguales. Este fenómeno y la diversidad clínica de sus manifestaciones, son los que dieron nombres propios a los distintos tipos de paludismo, nombres que datan de los tiempos del Imperio Romano y perduran hasta nuestros días. Hoy se conoce que esta diversidad está relacionada con las cualidades de cada especie en particular <sup>5</sup>.

La malaria se mantiene como un gran problema mundial, con un estimado de aproximadamente 350 - 500 millones de casos y 1 millón muertes anualmente, 80 % de ellos en África sub- sahariana. El cuarenta y nueve por ciento de la población del mundo vive en áreas donde la malaria se transmite (109 países en partes de África, Asia, el Medio Oriente, Europa Oriental, América Central y Sur América, el Caribe, y la Oceanía).

El paludismo es un flagelo que azota a la humanidad desde épocas muy remotas. Momias egipcias que datan de 3000 años antes de la era cristiana, exhumadas y estudiadas, mostraron gran cantidad de pigmento palúdico en sus vísceras. Numerosos documentos históricos que arrancan en los albores de la civilización y abarcan hasta nuestros días, describen el fuerte impacto que la malaria ha ejercido no sólo sobre la salud de las personas sino también sobre su desarrollo cultural, económico y político, que postergó el progreso humano en amplias regiones geográficas y que fue factor decisivo en el resultado de innumerables conflictos armados. Durante las dos últimas décadas del siglo XIX se descubrieron los agentes etiológicos y el rol de los mosquitos en su transmisión, lo que permitió encarar la lucha contra este flagelo de manera racional <sup>5</sup>.

El embarazo es una etapa en que ocurren fenómenos fisiológicos complejos para adaptar el organismo a un nuevo ambiente, pero esta adaptación implica un cierto grado de inmunomodulación que lleva a elevar la susceptibilidad de la mujer embarazada a un número de enfermedades, entre estas están las infecciones parasitarias cuya frecuencia y severidad aumentan durante el embarazo <sup>6,7</sup>.

El paludismo es quizás la enfermedad parasitaria de más alto riesgo para la mujer embarazada, la frecuencia y severidad de la infección en éste grupo ha llevado a que

actualmente el paludismo gestacional sea considerado como uno de los principales problemas de salud pública en las zonas endémicas <sup>4,6</sup>.

El Paludismo en el embarazo es un problema obstétrico, médico y social que requiere una solución pluridimensional y multidisciplinaria. Las mujeres embarazadas constituyen el grupo de riesgo adulto principal para la malaria y 80 % de las muertes atribuibles a la malaria en África ocurren en mujeres embarazadas y niños debajo de 5 años. En África la mortalidad perinatal atribuible a la malaria está en aproximadamente 1500 / día. En áreas donde el paludismo es endémico, 20-40 % de todos recién nacidos podrían tener un bajo peso al nacer. La malaria en el embarazo es un área de prioridad en estrategias de salud mundiales <sup>4,8,9</sup>.

Se han incorporado nuevos antimaláricos e insecticidas, y se han ideado nuevas estrategias, sin embargo los esfuerzos no han fructificado, debido principalmente a la aparición de resistencia de los parásitos y los vectores a los antiguos y nuevos quimioterápicos e insecticidas, al descubrimiento de efectos indeseables de algunos insecticidas y al deterioro de la situación económica en los países en vías de desarrollo <sup>5,10,11</sup>.

La alta incidencia del paludismo durante la gestación en varios países incluyendo Guinea Ecuatorial y las posibles consecuencias de esta enfermedad sobre el feto y el recién nacido determina la necesidad de investigar y sistematizar el conocimiento actualizado que aparece en la bibliografía acerca del paludismo durante el embarazo y sus consecuencias sobre el producto de la gestación.

Tomando en consideración lo anterior nos proponemos como objetivos:

1. Describir el estado actual del conocimiento acerca de la fisiopatología del paludismo en el embarazo.
2. Identificar las posibles repercusiones del paludismo padecido por la madre durante el embarazo sobre el feto y el recién nacido.
3. Identificar los fármacos a utilizar en el tratamiento del paludismo y sus indicaciones durante la gestación.

## **DESARROLLO**

### ***1. El Paludismo en la gestación***

Paludismo y embarazo son condiciones mutuamente agravantes. Los cambios fisiológicos del embarazo y los cambios patológicos debido a la malaria tienen un efecto sinérgico, haciendo la vida difícil para la madre, el niño y el médico que los atiende. El paludismo por *Plasmodium Falciparum* puede tener un curso turbulento y dramático en mujeres embarazadas. Las primigrávidas no inmunizadas son generalmente las más afectadas <sup>2,4,5,6,12</sup>.

El paludismo ha sido reconocido desde hace años como un factor de riesgo para el embarazo <sup>13-16</sup>. Las gestantes presentan mayor incidencia de malaria y de sus complicaciones, McGregor en Gambia entre 1981 y 1975 encontró una prevalencia de malaria de 31.8% en gestantes y 25.9% en no gestantes <sup>17</sup>. Diagne en Senegal en 1997, encontró una prevalencia de malaria de 57.8% en mujeres embarazadas y de 43.5% en no gestante, susceptibilidad que parece

mantenerse hasta 60 días después del parto, tiempo requerido para que la inmunomodulación producida por el embarazo se revierta <sup>18</sup>.

En mujeres embarazadas la morbilidad atribuible a la malaria incluye la anemia, enfermedad febril, hipoglicemia, paludismo cerebral, edema pulmonar, la sepsis puerperal y la mortalidad pueden presentarse asociadas a la malaria grave y sangramiento. Los problemas en el recién nacido incluyen el bajo peso al nacer, prematuridad, CIUR, paludismo congénito y muerte <sup>5,7,15,19</sup>.

### 1.1 Características del Paludismo en el embarazo <sup>20</sup>

- El paludismo es más común en el embarazo comparado con la población general pudiendo estar entre sus causas la inmunosupresión y pérdida de la inmunidad adquirida para el paludismo.
- Suele ser más atípico en la presentación. Esto podría ser atribuible a los cambios hormonales, inmunológicos y hematológicos del embarazo.
- Debido a los cambios hormonales e inmunológicos, la parasitemia tiende a ser 10 veces más alta y por consiguiente, todas las complicaciones del paludismo por *falciparum* son más comunes en el embarazo comparado con la población no-embarazada.
- El paludismo por *P. Falciparum* en el embarazo es más grave, la mortalidad es también doble (13 %) comparada con la población no-embarazada (6.5 %).
- Algunos antipalúdicos están contraindicados en el embarazo y podrían causar efectos adversos graves. Por tanto el tratamiento puede resultar difícil, sobre todo en casos de paludismo por *P Falciparum* severo.
- El manejo de las complicaciones de la malaria podría ser difícil debido a los diversos cambios fisiológicos del embarazo. Debe prestarse atención cuidadosa al manejo de los fluidos, control de temperatura, etc. También las decisiones respecto a la inducción de la labor de parto podrían ser difíciles y complicadas.
- Son comunes la pérdida fetal, el CIUR, y el trabajo de parto prematuro.

### 1.2 Paludismo y paridad.

Diferentes estudios muestran una mayor incidencia de paludismo gestacional durante el primer embarazo <sup>2,21,22</sup>. McGregor observó en Gambia, una prevalencia del 55.6% en primigestantes, 33.3% durante la segunda gestación y un 25.4% en mujeres que tenían un tercer y más embarazos <sup>18</sup>. Se han planteado diversas hipótesis sobre este fenómeno:

1. La placenta de las primigestas está inmunológicamente virgen al parásito y para el desarrollo de una respuesta inmune se requiere de una exposición antigénica repetida,
2. Las primigestas tienen niveles séricos de cortisol más elevados.
3. Los estrógenos disminuyen la respuesta inmune celular en la placenta y las primigestas producen más estrógenos placentarios que las multigestas <sup>17</sup>.

La paridad se relaciona también con las complicaciones del paludismo, la incidencia de infección placentaria y las complicaciones del producto <sup>16</sup>. La mayor parasitemia

durante el segundo trimestre de gestación se correlaciona con mayor presencia de síntomas clínicos <sup>23</sup>, mientras que algunos autores informan el pico de parasitemia entre las semanas 13 a 16 <sup>18</sup>, otros lo reportan entre las semanas 24 a 25 <sup>23</sup>. Según Rohrig (1999), este pico podría deberse a la mayor producción de gonadotropina coriónica humana durante estas semanas <sup>24</sup>.

### **1.3 Intensidad de transmisión en embarazo, consecuencias y endemia de la zona.**

El medio ambiente influye en la prevalencia de la malaria y en el espectro de complicaciones. McGregor concluye que el riesgo de contraer malaria durante el embarazo es menor en zonas de alta endemia con transmisión estable que en zonas con transmisión inestable o endemia baja <sup>17</sup>. Las gestantes que viven en zonas hipo-endémicas con transmisión inestable presentan en mayor número malaria sintomática, anemia, malaria grave, hipoglicemia y muerte <sup>12,13,19</sup>.

En zonas con transmisión estable es más frecuente la infección placentaria con o sin manifestaciones clínicas <sup>25</sup>. En mujeres que residen en zonas de endemia baja, se observa mayor número de abortos, y en sus hijos bajo peso al nacer y pérdidas fetales <sup>26</sup>, y en zonas de endemia alta se observan mayores tasas de bajo peso al nacer <sup>21</sup>.

### **1.4 Fisiopatología del paludismo en el embarazo.**

La fisiopatología del paludismo en el embarazo esta muy relacionada con la inmunidad modificada y la disponibilidad de un nuevo órgano que es la placenta durante el embarazo <sup>6,7,20</sup>.

#### **1.4.1 Inmunología del embarazo e infección por plasmodium.**

Durante el embarazo aumenta la susceptibilidad a infecciones debido a los mecanismos de adaptación inmunológica, al parecer influenciados por diferentes hormonas sexuales. Los estrógenos y progestágenos van incrementándose en la placenta durante la gravidez modulando la respuesta inmune local con disminución de la respuesta celular TH1 (mediada por citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT  $\alpha$ ), el interferón  $\gamma$ , IL11, IL2, IL6) y aumento de respuesta TH2 (IL4, IL5, IL10) para evitar la respuesta contra el complejo mayor de histocompatibilidad paterno expresado en este tejido. La disminución de respuesta TH1 provoca una menor activación de los macrófagos placentarios y aumenta la susceptibilidad de la embarazada a las infecciones por Plasmodium <sup>27</sup>. Además hay unos niveles séricos de cortisol responsable de la inmunosupresión celular y del mayor desarrollo de infecciones <sup>28</sup>.

Una ruptura dramática de la inmunidad adquirida ocurre durante el embarazo, especialmente en las primigestas (Paradójicamente, la inmunidad antipalúdica eficaz es completamente transferida al niño) <sup>20</sup>. Varias hipótesis han sido expuestas para explicar la fisiopatología del paludismo en el embarazo <sup>20</sup>:

Primera hipótesis: la pérdida de la inmunidad de antipalúdica es compatible con la inmunosupresión general que ocurre durante el embarazo; la reacción linfoproliferativa reducida, mantenida por elevados niveles de cortisol de suero. Esto previene el rechazo fetal pero deja a la mujer embarazada propensa a la infección. Sin embargo, esto no explica la disminución de la susceptibilidad para el paludismo experimentada por mujeres de multigrávidas.

Segunda hipótesis: lo que se transfiere es la inmunidad pasiva mediada por anticuerpos, lo que se pierde es la inmunidad mediada por células y por lo tanto la madre embarazada es afectada.

Tercera hipótesis: la placenta es un nuevo órgano en el primigesta y permite que los parásitos eviten la inmunidad existente del anfitrión o permite a determinados fenotipos placenta específicos de *P. Falciparum* multiplicarse. El desarrollo de inmunidad específica placentaria puede explicar por lo tanto la susceptibilidad reducida en multigravidas.

Recientemente se ha descubierto que las mujeres multigrávidas pueden generar anticuerpos contra parásitos específicos, y demuestran una enorme disminución en la cantidad de parásitos. La susceptibilidad única de primigrávidas para la infección de la placenta puede ser explicada por su inexperiencia inmunizada con la subpoblación de plasmodium.

Cuarta hipótesis: las mujeres embarazadas exhiben una desviación hacia citoquinas de tipo 2 y son por lo tanto propensas a las enfermedades que requieren las respuestas de tipo 1 para la protección como la tuberculosis, el paludismo, leishmaniasis etc. Sin embargo, en mujeres embarazadas infectadas se observa un cambio del balance del ambiente de placentario local de TH2 a TH1, compatible con la gran cantidad de monocitos presentes en la placenta infectada. Los niveles de IL-10 son reducidos, mientras que los niveles de marcadores IFN  $\gamma$ , IL-2, y TNF $\alpha$  de respuesta de citoquina de tipo-1 están elevados. Estas citoquinas pro-inflamatorias explican la fisiopatología de la malaria materna: niveles elevados de TNF  $\alpha$  están relacionados con la anemia materna severa; la sintomatología de la malaria y el ascenso localizado de citoquinas contribuye a los resultados adversos del embarazo.

#### **1.4.2 Papel de Placenta, el nuevo órgano del embarazo.**

*P. Falciparum* tiene una habilidad única de citoadhesión y moléculas de adherencia como CD36 y la molécula-1 de adherencia intercelular podría estar involucradas en el desarrollo de la malaria grave en niños y adultos no-embarazada. El condroitin sulfato A y el ácido Hialurónico han sido identificado como las moléculas de adherencia para la unión del parásito a las células de la placenta. El ligando putativo expresado por el parásito es PfCSA-L y se ha encontrado que es antigénicamente conservado entre todos los casos de paludismo materno, indicando una subpoblación única de *P. Falciparum* que no se une a CD36. Los parásitos secuestrados a lo largo de la superficie de la membrana placentaria, específicamente las vellosidades trofoblásticas, el trofoblasto extraveloso, y puentes sincitiales. Los espacios intervillosos están llenos de los parásitos y macrófagos, interfiriendo con el transporte de oxígeno y nutrientes hacia el feto. Se ha observado hipertrofia de las vellosidades y necrosis fibrinoide de las vellosidades (completa o parcial). Todos los tejidos de la placenta presentan pigmentos palúdicos (con o incluso sin parásitos). Estos cambios impiden transferencia de oxígeno y nutrientes y pueden causar la hemorragia generalizada. Estos cambios contribuyen a las complicaciones experimentadas tanto por la madre como el niño<sup>20,45</sup>.

#### **2. Consecuencias del Paludismo durante el embarazo sobre el producto de la gestación.**

El compromiso sistémico de la gestante y el compromiso placentario, causan diferentes alteraciones sobre el neonato:

## 2.1 Bajo peso al nacer

Es la complicación más frecuente <sup>13</sup>, se ha explicado por la adherencia específica y acumulación de glóbulos rojos parasitados en la placenta; el fenómeno se produce en el sincitiotrofoblasto mediado por receptores de tipo glucosaminoglucanos como el condroitin sulfato A y el ácido hialurónico, al que se unen los glóbulos rojos parasitados provocando el secuestro e impidiendo el paso de oxígeno y nutrientes al producto de la gestación <sup>29</sup>.

Sin embargo, existen otros factores a los que también se les ha responsabilizado en la disminución del peso fetal:

- El secuestro placentario de Glóbulos Rojos infectados produce:
  - Reducción del transporte de oxígeno y nutrientes al ocasionar engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto.
  - Uso de nutrientes por el parásito para su desarrollo y replicación.
  - Disminución del riego sanguíneo placentario secundario a microinfartos <sup>30</sup>.
- La anemia explica el bajo peso al nacer en zonas donde la prevalencia de esta complicación es alta y el compromiso placentario es bajo, lo que se evidencia por:
  - Alta incidencia de bajo peso fetal en zonas con baja prevalencia de infección placentaria.
  - Escaso desarrollo ponderal en infecciones por *P. vivax* en las cuales no existe compromiso placentario pero si alta prevalencia de anemia.
  - Disminución de la anemia y el bajo peso fetal con el uso de quimiopprofilaxis con antimaláricos <sup>31</sup>.
- Parto Prematuro: La infección placentaria por malaria produce aumento de citoquinas como el FNT, IL1 y la IL6 que ocasiona producción de prostaglandinas que tienen acción excitatoria sobre el músculo uterino <sup>30</sup>.

Entre el paludismo materno y bajo peso al nacer se ha establecido relación de causalidad al observar disminución en su incidencia en hijos de madres que recibieron antimaláricos, también existen reportes que muestran una disminución media de 170 gramos del peso neonatal en hijos de madres con malaria encontrándose que este efecto disminuye a medida que la paridad aumenta <sup>17</sup>.

## 2.2 Abortos y mortinatos

McGregor y Brabin muestran una alta incidencia de abortos y mortinatos en embarazadas con inmunidad baja, en zonas de baja endemicidad o con transmisión inestable, y las primigrávidas poseen mayor riesgo de complicaciones <sup>18</sup>.

Menon, citado por McGregor <sup>17</sup>, considera que la hiperpirexia es causa de aborto en la malaria gestacional, cuando ésta se presenta en etapas tempranas del embarazo y Warell, citado por Jelliffe<sup>32</sup> atribuyó el aborto a la mayor producción de prostaglandinas en la malaria, al ejercer acción excitatoria sobre el músculo uterino. Estas hipótesis convergen en la producción de actividad uterina en las primeras semanas del embarazo que desencadenaría los abortos tempranos.

### **2.3 Malaria congénita**

Esta forma de transmisión aún no ha sido explicada, la hipótesis más aceptada es el paso del parásito a través de las vellosidades coriónicas durante el embarazo o el trabajo de parto; el diagnóstico se realiza durante los primeros días de vida evaluando la presencia de parásitos en la sangre del neonato <sup>33,34</sup>.

Se presenta hasta en un 13,4% en hijos de mujeres con parasitemia en sangre o en placenta; esta incidencia en el neonato se reduce a 9,7% el tercer día de nacido, a 8,8% al séptimo día, a 8,6% al catorceavo, y a 1,2% el día 28 <sup>35</sup>. La presentación clínica va desde casos asintomáticos en zonas de alta endemia hasta casos con irritabilidad, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia, que se presentan en hijos de pacientes que viven en zonas de baja endemia o cuyo estado inmune se encuentra comprometido <sup>26,27,32</sup>.

### ***3. Acción de los medicamentos antipalúdicos sobre el feto y el recién nacido.***

Los estudios en animales han demostrado que, en general, todos los antimaláricos administrados a dosis altas son teratogénicos <sup>36</sup>. En animales se ha documentado que:

- a) La cloroquina administrada a dosis de 250-1.500 mg/kg aumentaba la mortalidad fetal en un 25% y a dosis de 1.000 mg/kg producía malformaciones oculares (anoftalmía y microftalmía) en el 45% de los expuestos; también se han descrito malformaciones esqueléticas y retraso de la maduración pulmonar al administrarla al final de la gestación;
- b) Aunque el proguanil no se ha mostrado teratogénico, su derivado cíclico y metabólico activo, el cicloguanil, cuando se administraba durante el primer día de la gestación, producía la muerte en el 90% de los embriones;
- c) La mefloquina, a dosis de 100 mg/kg ocasionaba malformaciones esqueléticas y de tejidos blandos, así como retraso del crecimiento.
- d) La doxiciclina no se ha revelado embriotóxica ni teratogénica, y sólo cuando se administraba durante períodos prolongados producía bajo peso al nacer. En general, las tetraciclinas se han relacionado con anomalías óseas y dentales <sup>36-38</sup>.

Los datos sobre la seguridad de los fármacos antimaláricos en mujeres gestantes provienen fundamentalmente de estudios realizados durante el segundo o tercer trimestres de la gestación; los datos disponibles durante el primer trimestre suelen ser consecuencia de exposiciones accidentales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reunido diversas notificaciones sobre la exposición a los antimaláricos durante la gestación. Entre 1965 y 1994, se recogieron 24 notificaciones de anomalías congénitas asociadas al uso de cloroquina durante el primer trimestre de la gestación. En sólo 4 casos el fármaco se había administrado a dosis profilácticas, y en los 20 restantes las dosis utilizadas fueron superiores. En este mismo período, reunieron 3 casos de anomalías congénitas asociadas a la profilaxis con proguanil y 17 al uso de doxiciclina; de éstos, tres habían estado expuestos a dosis profilácticas (100 mg al día o 1,6 mg/kg/día) y 14 a dosis superiores (200 mg al día). En 1996 se habían recogido los desenlaces de más de 1.000 embarazos expuestos a mefloquina, y no se corroboraba el efecto embriotóxico o teratogénico que se había observado en algunos estudios toxicológicos e indicado a partir de la notificación de casos aislados <sup>38-40</sup>. Datos procedentes del laboratorio fabricante documentaban el desenlace de 1.627 embarazos expuestos a mefloquina; la mayoría (97,7%) la habían recibido durante el primer trimestre. Se produjeron 26 (4%) casos de

malformaciones, sin que se observara ningún patrón determinado, 33 problemas perinatales y 587 recién nacidos normales <sup>39</sup>.

Una revisión de la Biblioteca Cochrane analizó diversos ensayos clínicos acerca de uso de fármacos para la prevención del paludismo en embarazadas. La revisión de los ensayos evaluó si administrar fármacos de forma sistemática para prevenir el paludismo tiene ventajas por los beneficios sobre la salud de la madre y el recién nacido que se equilibran con los efectos adversos del fármaco y con los riesgos del desarrollo de resistencia de los parásitos del paludismo a estos fármacos. La revisión encontró siete ensayos que estudiaban fármacos administrados a todas las mujeres embarazadas, en los que no se identificó ningún beneficio para la madre o el recién nacido. La revisión también encontró seis ensayos que incluían 2495 mujeres embarazadas en su primer o segundo embarazo. Los fármacos, como la cloroquina, la pirimetamina, el proguanil y la mefloquina, administrados sistemáticamente durante el primer o segundo embarazo, disminuyeron el número de mujeres con anemia grave durante el embarazo. También se asociaron con mayor peso del recién nacido y probablemente menos muertes perinatales. No fue posible evaluar si había alguna repercusión potencial sobre la farmacorresistencia <sup>41</sup>.

Se recomienda como antipalúdicos a utilizar en el embarazo <sup>33,32,39,40,42,43,44</sup>:

- Todos trimestres: Mefloquina, Cloroquina; Quinina; Artesunate / Artemether / Arteether
- 2º trimestre: Pyrimethamina / sulfadoxina
- 3er trimestre: Pyrimethamina / sulfadoxina

Contraindicados: Primaquina; tetraciclina; Doxyciclina; Halofantrine

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos de Norte-América, recomienda la Mefloquina <sup>46</sup> actualmente para mujeres embarazadas tanto como una alternativa de tratamiento de malaria y como una alternativa de prevenir la infección de malaria durante todos trimestres. Anteriormente la Mefloquina no era recomendada para el tratamiento de la malaria en mujeres embarazadas. El cambio en las recomendaciones está basado en la re- categorización de Dirección de Alimentación y Fármacos (FDAF.) reciente de la mefloquina de un droga de categoría C en el embarazo a categoría B, sobre la base de su evaluación de los datos divulgados en el uso de Mefloquina durante el embarazo. Estos datos mostraban que mujeres embarazadas que tomaron Mefloquina por tanta prevención como el tratamiento de la malaria en varias dosis no tenían un riesgo incrementado de efectos de defectos congénitos o de resultados de embarazo adversos comparado con la población en general. Sobre la base de estudios, la FDAF asigna la categoría de riesgo A, B, C, D, y X para fármacos usados en el embarazo que incluyen categorías con categorías A y B las que han demostrado menor riesgo.

Los derivados de la artemisinina para tratar el paludismo no complicado son mejores cuando se usan en tratamientos de combinación. Los derivados de la artemisinina provienen originalmente de una planta que se ha usado desde la antigüedad en China como medicina tradicional para la fiebre y el paludismo. Estos fármacos actúan rápidamente y se han informado pocos efectos secundarios. Los parásitos del paludismo no han desarrollado resistencia, hasta ahora, a los derivados de la artemisinina. La revisión muestra que los derivados de la artemisinina eliminan los parásitos del paludismo de la sangre más eficazmente que los fármacos del tratamiento estándar. En las zonas en las que los parásitos del paludismo son más resistentes a los fármacos existentes, tales

como el Sudeste asiático, los derivados de la artemisinina no son mejores para la eliminación sostenida del parásito que el tratamiento estándar con quinina o mefloquina. El tratamiento de combinación usando un derivado de la artemisinina junto con el fármaco antipalúdico de acción prolongada mefloquina mejora la depuración sostenida de los parásitos, pero la mefloquina se asocia con efectos adversos. Hay pocos datos acerca del tratamiento de combinación con fármacos antipalúdicos de acción prolongada que sean más seguros que la mefloquina. No hay ningún indicio proveniente de ensayos de que cualquiera de los diversos derivados de la artemisinina sea mejor que los otros <sup>47</sup>.

Se estima que los esfuerzos desplegados a escala mundial para combatir y eliminar el paludismo han permitido salvar la vida de 3,3 millones de personas desde el año 2000, y reducir la tasa de mortalidad debida a esta enfermedad en un 45% a nivel mundial y en un 49% en África, según el Informe mundial sobre el paludismo 2013, publicado por la Organización Mundial de la Salud <sup>4</sup>.

Entre 2000 y 2012, la expansión de las medidas de prevención y control adoptadas se vio acompañada de una disminución constante del número de casos de paludismo y muertes provocadas por la enfermedad, pese a un aumento de la población mundial expuesta a esta. El mayor compromiso político y el aumento de la financiación han contribuido a reducir la incidencia del paludismo en un 29% a nivel mundial y en un 31% en África <sup>49</sup>.

La gran mayoría de los 3,3 millones de vidas salvadas entre 2000 y 2012 se encontraba en los diez países con la mayor carga de paludismo y se concentró en los niños menores de cinco años, el grupo más afectado por la enfermedad. Durante el mismo periodo, las tasas de mortalidad por paludismo entre la población infantil en África se redujeron aproximadamente en un 54% <sup>49</sup>.

## CONCLUSIONES

- Las gestantes presentan mayor incidencia de malaria y de sus complicaciones presentándose una disminución de la inmunidad adquirida, especialmente en las primigestas, a la vez que la inmunidad antipalúdica eficaz es completamente transferida al feto y recién nacido.
- El *P. Falciparum* tiene una habilidad única de citoadhesión al sincitiotroblasto placentario provocando cambios que impiden transferencia de oxígeno y nutrientes y pueden causar la hemorragia generalizada. Estos cambios contribuyen a las complicaciones experimentadas tanto por la madre como el niño.
- El paludismo durante la gestación lleva a un compromiso sistémico de la gestante y compromiso placentario causando diferentes alteraciones sobre el neonato como bajo peso al nacer, anemia y parto prematuro. También se ha asociado a una alta incidencia de aborto, mortinatos y Paludismo Congénito, se plantea como hipótesis para este último que es producido por el paso del parásito a través de las vellosidades coriónicas durante el embarazo o el trabajo de parto.
- En animales, los antimaláricos administrados a dosis altas son teratogénicos. Los datos en humanos no indican que lo sean cuando se administran a las dosis recomendadas, con excepción de las tetraciclinas, que están formalmente contraindicadas durante la gestación, considerándose contraindicados la Primaquina; Tetraciclina; Doxyciclina; Halofantrina

- Se ha reportado que los fármacos, como la cloroquina, la pirimetamina, el proguanil y la mefloquina, administrados sistemáticamente durante el primer o segundo embarazo, disminuyeron el número de mujeres con anemia grave durante el embarazo y se asociaron con mayor peso del recién nacido y probablemente menos muertes perinatales.
- No se atribuyen malformaciones congénitas a la presencia de paludismo materno durante el embarazo o al tratamiento con los medicamentos y dosis indicadas para el tratamiento o prevención del paludismo durante la gestación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Estrategia de Cooperación. Guinea Ecuatorial. Página Web de País de la OMS 2009. Disponible en: <http://www.who.int/countries/gnq/es> Consultado Abril 10, 2014.
2. Dellicour, S., Tatem, A. J., Guerra, C. A., Snow, R. W., & ter Kuile, F. O. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. PLoS medicine [seriada en línea], 2010. 7(1), e1000221. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000221.g004> Consultado Abril 10, 2014.
3. CDC. Book of parasitology: the DPDx for laboratory identification of parasites of public health concern. [libro en CD-ROM]. Atlanta: CDC; 2010.
4. World Health Organization. World malaria report: 2013. Disponible en: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report/en/index.html](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report/en/index.html) Consultado Abril 10, 2014.
5. De Jogna Prat S, Valperga SM. Paludismo. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán Actualizado 20 Mar 2004 Disponible en: <http://www.fm.unt.edu.ar/Servicios/publicaciones/archivosparasitologia/PALUDISM O.PDF> Consultado Abril 10, 2014.
6. Arismendi Solano M.J. Magnitud de la malaria gestacional en el Urabá Antioqueño, periodo 2000-2005. Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Epidemiología. Universidad de Antioquia. Medellín. 2009. Disponible en: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co/dspace/handle/10495/432> Consultado Abril 10, 2014.
7. Rogerson, S. J., Hviid, L., Duffy, P. E., Leke, R. F., & Taylor, D. W. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. The Lancet infectious diseases, [seriada en línea] 2007. 7(2), 105-117. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309907700221> Consultado Abril 10, 2014.
8. Steketee, R. W., Wirima, J. J., Slutsker, L., Heymann, D. L., & Breman, J. G. Introduction: The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. The American journal of tropical medicine and hygiene, [seriada en línea] 1996. 55(1 Suppl), 2-7. Disponible en: [http://www.ajtmh.org/content/55/1\\_Suppl/2.short](http://www.ajtmh.org/content/55/1_Suppl/2.short) Consultado Abril 10, 2014.

9. Desai, M., ter Kuile, F. O., Nosten, F., McGready, R., Asamo, K., Brabin, B., & Newman, R. D. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *The Lancet infectious diseases*, [seriada en línea] 2007. 7(2), 93-104. Lancet Infect Dis. 2009;7:93-104 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330990770021X> Consultado Abril 10, 2014.
10. Briand V, Bottero J, Noel H, Masse V, Cordel H, Guerra J, Kossou H, Fayomi B, Ayemonna P, Fievet N, Massougbdji A, Cot M: Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: a randomized, open-label equivalence trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine. *J Infect Dis* [seriada en línea] 2009, 200:991-1001. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/200/6/991.short> Consultado Abril 10, 2014.
11. Noor AM, Mutheu JJ, Tatem AJ, Hay SI, Snow RW: Insecticide-treated net coverage in Africa: mapping progress in 2000-07. *Lancet* [seriada en línea] 2009, 373:58-67 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608615962> Consultado Abril 10, 2014.
12. Kalilani L, Mofolo I, Chaponda M, Rogerson SJ, Meshnick SR: The effect of timing and frequency of *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy on the risk of low birth weight and maternal anemia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [seriada en línea] 2010, 104:416-422. Disponible en: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/104/6/416.short> Consultado Abril 10, 2014.
13. Tiono AB, Ouedraogo A, Bougouma EC, Diarra A, Konate AT, Nebie I, Sirima SB: Placental malaria and low birth weight in pregnant women living in a rural area of Burkina Faso following the use of three preventive treatment regimens. *Malar J* [seriada en línea] 2009, 8:224. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1475-2875/8/224> Consultado Abril 10, 2014.
14. Smith LA, Jones C, Adjei RO, Antwi GD, Afrah NA, Greenwood B, Chandramohan D, Tagbor H, Webster J: Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: user acceptability. *Malar J* [seriada en línea] 2010, 9:18. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-9-18.pdf> Consultado Abril 10, 2014.
15. Valea, I., Tinto, H., Drabo, M. K., Huybregts, L., Sorgho, H., Ouedraogo, J. B., . D'Alessandro, U. An analysis of timing and frequency of malaria infection during pregnancy in relation to the risk of low birth weight, anaemia and perinatal mortality in Burkina Faso. *Malar J*, [seriada en línea] 2012. 11(71), 10-1186. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-11-71.pdf> Consultado Abril 10, 2014.
16. Menéndez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today*. [seriada en línea] 1995;11(5):178-83. Disponible en:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169475895801510> Consultado Abril 10, 2014.
17. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* [seriada en línea] 1984;33(4):517-25. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=8857165> Consultado Abril 10, 2014.
  18. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz W. Malaria Infection of the placenta in The Gambia, west Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* [seriada en línea] 1983;77(232-244.). Disponible en: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/77/2/232.short> Consultado Abril 10, 2014.
  19. Huynh BT, Fievet N, Gbaguidi G, Dechavanne S, Borgella S, Guezo-Mevo B, Massougboji A, Ndam NT, Deloron P, Cot M: Influence of the timing of malaria infection during pregnancy on birth weight and on maternal anemia in Benin. *Am J Trop Med Hyg* [seriada en línea] 2011, 85:214-220. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&cmd=prlink&retmode=ref&id=21813837> Consultado Abril 10, 2014.
  20. Kakkilaya B.S. Pregnancy and Malaria. Dr. B.S. Kakkilaya's Malaria Web Site. Last Actualizado: Abril 2, 2011. Disponible en: <http://www.malariasite.com/malaria/2008> Consultado Abril 10, 2014.
  21. Diagne N, Rogier C, Gisse B, Trape J. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* [seriada en línea] 1997;91:166-70. Disponible en: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/91/2/166.short> Consultado Abril 10, 2014.
  22. Grietens KP, Gies S, Coulibaly SO, Ky C, Somda J, Toomer E, Muela RJ, d'Alessandro U: Bottlenecks for high coverage of intermittent preventive treatment in pregnancy: the case of adolescent pregnancies in rural Burkina Faso. *Plos One* [seriada en línea] 2010, 5:e12013 Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0012013.g004> Consultado Abril 10, 2014.
  23. Bray RS, Anderson M. Falciparum malaria and pregnancy *Trans R Soc Trop Med Hyg.* [seriada en línea] 1979;73(4):427-31. Disponible en: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/73/4/427.short> Consultado Abril 10, 2014.
  24. Rohrig G, Maier WA, Seitz H. Growth-stimulating influence of human chorionic gonadotropin on *Plasmodium falciparum* in vitro. *Zentralbl-Bakteriol.* [seriada en línea] 1999; 289(1):89-99. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0934884099801285> Consultado Abril 10, 2014.
  25. Alecrim WD, Espinosa FE, Alecrim M. *Plasmodium falciparum* infection in pregnant patient. *Infect Dis Clin North America.* [seriada en línea] 2000;14(1):83-95. Disponible en:

- <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674> Consultado Abril 10, 2014.
26. Nosten F, Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White N. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [seriada en línea] 1991. 85(4), 424-429. Disponible en: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/85/4/424.short> Consultado Abril 10, 2014.
  27. Smith N. An inmunological hipotesis to explain in the enhanced susceptibility to malaria during pregnancy. *Parasitol Today* [seriada en línea] 1996;12(1):4-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0169475896806375> Consultado Abril 10, 2014.
  28. Alecrim WD, Espinosa FE, Alecrim M. *Plasmodium falciparum* infection in pregnant patient. *Infect Dis Clin North America*. [seriada en línea] 2000;14(1):83-95. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674> Consultado Abril 10, 2014.
  29. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menendez C, Verhoeff FH, McGready R, et al. The sick placenta – the role of malaria. *Placenta*. [seriada en línea] 2004;25:359-78. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674><http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400403003072> Consultado Abril 10, 2014.
  30. Menéndez C. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Inf Dis*. [seriada en línea] 2000;181(May):1740-5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674><http://jid.oxfordjournals.org/content/181/5/1740.short> Consultado Abril 10, 2014.
  31. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al. Effect of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet*. [seriada en línea] 1999; 354(9178):546-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674><http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698092472> Consultado Abril 10, 2014.
  32. Jelliffe, F. P. Materno-fetal malaria: Multiple dyadic dilemmas women and tropical diseases. The International Development Research Centre, Canada and WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases. 1992. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674>[http://www.researchgate.net/publication/227422825\\_Women\\_and\\_tropical\\_diseases\\_Introduction/file/79e4150c796e1390ec.pdf#page=152](http://www.researchgate.net/publication/227422825_Women_and_tropical_diseases_Introduction/file/79e4150c796e1390ec.pdf#page=152) Consultado Abril 10, 2014.
  33. Sevene E, Gonzalez R, Menendez C: Current knowledge and challenges of antimalarial drugs for treatment and prevention in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* [seriada en línea] 2010, 11:1277-1293. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674><http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656561003733599> Consultado Abril 10, 2014.

34. Schlagenhauf P, Blumentals WA, Suter P, Regep L, Vital-Durand G, Schaerer MT, Boutros MS, Rhein HG, Adamcova M: Pregnancy and fetal outcomes after exposure to mefloquine in the pre- and periconception period and during pregnancy. *Clin Infect Dis* [seriada en línea] 2012, 54:e124-e131. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=10738674http://cid.oxfordjournals.org/content/54/11/e124.short> Consultado Abril 10, 2014.
35. Mukhtar MY, Lesi F, Iroha EU, Egri-Ok Waji MT, AG M. Congenital malaria among inborn babies at a tertiary centre in Lagos, Nigeria. *J Trop Pediatr Publisher Online* [seriada en línea] 2002. Disponible en: <http://tropej.oxfordjournals.org/content/52/1/19.short> Consultado Abril 10, 2014.
36. Aguilera C. Seguridad de los antimaláricos administrados a dosis profilácticas durante la gestación. *Med Clin (Barc)* [seriada en línea] 2000; 115: 236-237. Disponible en: [http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/consulta/preres/preres7\\_4.pdf](http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/consulta/preres/preres7_4.pdf) Consultado Abril 10, 2014.
37. Phillips-Howard, P. A., & Wood, D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug safety*, 1996. 14(3), 131-145.
38. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation* (5.a ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-199614030-00001> Consultado Abril 10, 2014.
39. Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Rhein HG: The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* [seriada en línea] 2010, 9:357. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-9-357.pdf> Consultado Abril 10, 2014.
40. CDC: New recommendations for mefloquine use in pregnancy. Disponible en: [http://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/2011/mefloquine\\_pregnancy.html](http://www.cdc.gov/malaria/new_info/2011/mefloquine_pregnancy.html) webcite, Consultado Abril 10, 2014.
41. Garner P, Gülmezoglu A.M. Drugs for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000169.pub2/pdf> Consultado Abril 10, 2014.
42. González R. Hellgren U. Greenwood B. Menéndez C. Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review, *Malaria Journal* [seriada en línea] 2014, 13:75 doi:10.1186/1475-2875-13-75 Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/13/1/75> Consultado Abril 10, 2014.
43. Carrara VI, Zwang J, Ashley EA, Price RN, Stepniewska K, Barends M, Brockman A, Anderson T, McGready R, Phaiphun L, Proux S, van Vugt M, Hutagalung R, Lwin KM, Phyo AP, Preechapornkul P, Imwong M, Pukrittayakamee S, Singhasivanon P, White NJ, Nosten F: Changes in the treatment responses to artesunate-mefloquine on the northwestern border of Thailand during 13 years of continuous deployment. *PLoS One* [seriada en línea] 2009, 4:e4551. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004551.g005> Consultado Abril 10, 2014.

44. WHO: Intermittent Preventive Treatment of malaria in pregnancy using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP). Updated WHO Policy Recommendation. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponible en: [http://www.who.int/malaria/iptp\\_sp\\_updated\\_policy\\_recommendation\\_en\\_102012.pdf](http://www.who.int/malaria/iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf) Consultado Abril 10, 2014.
45. Iriemenam NC, Shah M, Gatei W, van Eijk AM, Ayisi J, Kariuki S, Vanden Eng J, Owino SO, Lal AA, Omosun YO, Otieno K, Desai M, Ter Kuile FO, Nahlen B, Moore J, Hamel MJ, Ouma P, Slutsker L, Shi YP: Temporal trends of sulphadoxine-pyrimethamine (SP) drug-resistance molecular markers in Plasmodium falciparum parasites from pregnant women in western Kenya. Malar J [seriada en línea] 2012, 11:134. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-11-134.pdf> Consultado Abril 10, 2014.
46. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Update: New Recommendations for Mefloquine Use in Pregnancy. Actualizado: Octubre 3, 2011. Disponible en: [http://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/index.html](http://www.cdc.gov/malaria/new_info/index.html) Consultado Abril 10, 2014.
47. McIntosh HM, Olliaro P. Derivados de la artemisinina para el tratamiento del paludismo no complicado. Publicado en línea: 20 enero 2010 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000256> Consultado Abril 10, 2014.
48. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. Actualizado: Agosto 09, 2013 Disponible en: [http://www.cdc.gov/malaria/new\\_info/index.html](http://www.cdc.gov/malaria/new_info/index.html) Consultado Abril 10, 2014.
49. OMS. Gran avance en la lucha contra el paludismo. Comunicado de prensa. 11 diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/es/> Consultado Abril 10, 2014.