

## **Malaria y embarazo. Parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, años 2005-2006.**

Elisbeth Gómez<sup>1</sup>, Egleé López<sup>1</sup>, Alberto Ache<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Dirección General de Salud Ambiental y <sup>2</sup>Instituto de Altos Estudios en Salud Pública, Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** Malaria, embarazo, Venezuela.

**Resumen.** La malaria en el embarazo constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Con el objetivo de analizar la situación de malaria durante el embarazo y sus efectos, se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de tipo transversal donde fueron seguidas un total de 449 embarazadas en la parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, durante los años 2005 y 2006. La incidencia de malaria en embarazadas fue de 27,4%: 87% por *Plasmodium vivax*, 12,2% por *Plasmodium falciparum* y 0,8% por infecciones mixtas. Estas infecciones ocurrieron mayormente en el segundo trimestre (41,5%). El 71,5% de las embarazadas con malaria presentaron síntomas de la enfermedad y 26,2% presentaron anemia. Se registró una mayor proporción de abortos en las embarazadas infectadas con *P. vivax*. De los datos obtenidos de 91 nacimientos, 3,3% correspondieron a recién nacidos de bajo peso. Se registró un caso de malaria placentaria (0,8%) por *P. vivax*. Se observó una asociación entre recibir la quimioprofilaxis y el adecuado peso del recién nacido ( $\chi^2=41$  23gl.  $p < 0,0001$ ), independientemente de la regularidad del tratamiento. La administración rutinaria de quimioprofilaxis antimalárica contra *P. vivax* durante el embarazo, puede estar justificada en áreas endémicas. Es recomendable el diagnóstico y tratamiento oportuno durante la consulta prenatal en las zonas de transmisión de la malaria.

**Malaria and pregnancy. San Isidro parish, municipality Sifontes, state of Bolívar, Venezuela, 2005-2006.***Invest Clin 2009; 50(4): 455 - 464***Key words:** Malaria, pregnancy, Venezuela.

**Abstract.** Malaria in pregnancy constitutes a world-wide public health problem. With the objective of studying malaria in pregnancy, a cross-sectional, descriptive epidemiological study was carried out on 449 women, in mining areas of the San Isidro parish, municipality Sifontes, state of Bolívar, Venezuela, during 2005-2006. The Malaria incidence in pregnant women was 27.4%: 87% for *Plasmodium vivax*, 12.2% *Plasmodium falciparum* and 0.8% mixed infections. These infections appeared mainly during the second trimester (41.5%). Of the women studied, 71.5% presented symptoms and 26.2% had anemia. A higher proportion of abortions occurred among infected mothers with *Plasmodium vivax* (3/5); and there were 3.3% low-birth-weight neonates. A case of placental malaria (0.8%) for *Plasmodium vivax* was registered. An association was observed between mothers receiving chemoprophylaxis and the adequate weight of newborns ( $\chi^2 = 41.23$  gl.  $p < 0.0001$ ), independently of the regularity of treatment. It is concluded that the routine administration of antimalarial quimioprophylaxis against *P. vivax* to pregnant women, could be justified in endemic areas. It is advisable to establish the routine diagnosis and opportune treatment during the prenatal practice in the transmission areas of malaria.

*Recibido: 01-04-2008. Aceptado: 23-04-2009.*

## INTRODUCCIÓN

La infección por malaria durante el embarazo constituye un importante problema de salud pública, en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, las embarazadas forman parte del principal grupo en situación de riesgo. Cada año 50 millones de mujeres embarazadas están expuestas a la malaria en todo el mundo, de las cuales, más de 30 millones viven en regiones de África (1). Sin embargo, se tiene muy poca información acerca del tema, lo cual impide el buen control de esta enfermedad en las embarazadas.

En la actualidad, se han identificado en América Latina vacíos de información sobre varios aspectos de la malaria en el

embarazo. Entre ellos, el número absoluto de mujeres embarazadas que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad; la proporción de malaria en embarazadas y sus consecuencias, especialmente, cuando la malaria es producida por *Plasmodium vivax*; el conocimiento de los efectos de la infecciones asintomáticas sobre la carga placentaria de malaria; el efecto de la malaria en el embarazo sobre la salud del neonato y a largo plazo en el niño; y la carga de la malaria en el primer trimestre del embarazo y su relación con las consecuencias en el embarazo y el producto de la concepción (2).

En Venezuela, no existen registros y/o estudios que demuestren la magnitud de la malaria en embarazadas y sus efectos en la salud de la madre, el recién nacido y a largo

plazo en el niño. El estado Bolívar que reporta el 74% de la casuística malárica del país en el año 2006, no posee información precisa del impacto de la malaria durante el embarazo, al igual que el resto de las zonas endémicas del país (3).

Dentro del marco de los objetivos del milenio, en la República Bolivariana de Venezuela se ha diseñado el "Proyecto salud y calidad de vida para la madre y la niñez", en la búsqueda de reducir la morbi-mortalidad materna e infantil, y en donde se expresa claramente entre sus objetivos: prevenir, controlar y disminuir la incidencia de malaria en mujeres embarazadas y en menores de 5 años (3).

Con esta perspectiva, el Ministerio de Salud de Venezuela dentro del plan estratégico nacional, acordó que en las zonas endémicas de malaria se realizaría un examen de góta gruesa y extendido a todas las mujeres embarazadas en cada consulta prenatal, sin embargo, esto aún no se ha establecido (4).

Por lo anteriormente expuesto, se decidió llevar a cabo un estudio epidemiológico descriptivo de la malaria en embarazadas en zonas mineras endémicas del estado Bolívar, para conocer: la prevalencia de malaria en embarazadas, las especies parasitarias involucradas en mayor proporción en los episodios de malaria, las manifestaciones clínicas presentadas y los efectos sobre la salud de la madre y el neonato. Este estudio contribuiría a definir las estrategias para el control de la malaria en el embarazo con la finalidad de ofrecer a las embarazadas un conjunto de intervenciones como parte de su atención prenatal, utilizando y fortaleciendo la infraestructura del programa ya existente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de tipo transversal, en la parro-

quia San Isidro, situada al sur-este del municipio Sifontes, estado Bolívar, República Bolivariana de Venezuela. El universo estuvo constituido por todas las mujeres embarazadas residentes en la parroquia San Isidro durante los años 2005 y 2006, para un total de 481 embarazadas captadas a través de las visitas a las comunidades, la consulta de atención prenatal y asistencia a los puestos de detección de malaria de la zona.

Se consideran criterios de inclusión y exclusión. **Criterios de inclusión:** Embarazadas que asistieron a las charlas de malaria y embarazo dictadas en cada una de las comunidades de la Parroquia San Isidro en el año 2005, embarazadas que asistieron a la consulta de atención prenatal en el Ambulatorio Las Claritas durante los años 2005 y 2006, embarazadas que asistieron a los puestos de detección de malaria de la Parroquia San Isidro, embarazadas con fecha probable de parto dentro del período del estudio (2005-2006). **Criterios de exclusión:** Embarazadas no residentes de la parroquia San Isidro, embarazadas que no asistieron al control prenatal, embarazadas con fecha probable de parto fuera del período de estudio (2005- 2006). Se incluyeron 449 embarazadas con una media de edad de 23,4 años, (Desviación Estándar [DE]: 6,1) con un rango de 12 a 42 años. El 23,2% (n=104; I.C. 95%: 19,3-27,3) pertenecían a la población indígena (pemón, arawaco) y la mayoría 76,8% (n=345; I.C. 95%: 72,7-80,7) a población no indígena. La media de gestas fue de 3,03 (DE: 2,02) con un rango de 1 a 11 gestas y un total de 116 (25,8%; I.C. 95%: 21,8-30,1) primigrávidas y 333 (74,2%; I.C. 95%: 69,9-78,2) multigrávidas. El resto de las embarazadas (n=32) no cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Se aplicó un cuestionario estandarizado en todas las comunidades de la parroquia San Isidro con el fin de realizar un censo de mujeres en edad fértil y embara-

zadas de la zona, donde se recopilaban datos que incluían: fecha, nombre y apellido, edad, etnia, comunidad, dirección, ocupación, número de días con fiebre, nivel de estudio, temperatura, menarquia, total de embarazos, partos, cesáreas, mortinatos, abortos, fecha de última regla, embarazo (sí o no), síntomas, malaria anterior, número de episodios anteriores de malaria, número de episodios actuales y especie parasitaria involucrada (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e Infección mixta), peso y resultado de examen de gota gruesa y extendido (GGE).

Se realizó búsqueda activa y pasiva de mujeres embarazadas a través del sistema del programa de prevención y control de malaria (puestos de detección de malaria de la parroquia San Isidro, visitantes rurales y médicos rurales de la zona) para ser ingresadas en el programa de control prenatal, posteriormente realizar historia prenatal e informar a las pacientes del estudio. A cada paciente se le hizo firmar un consentimiento informado para el suministro de los datos personales, no fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética debido a que todos los procedimientos fueron realizados bajo los lineamientos del programa de prevención y control de malaria y el programa de control prenatal.

Se hizo seguimiento por parte de los médicos adscritos al programa de malaria a través de vigilancia epidemiológica y programa de control prenatal, a todas las embarazadas de la zona entre los años 2005 y 2006 durante toda su gestación, que consistió en recolectar datos de examen físico, resultados de laboratorio (hematología completa) y resultados de examen de gota gruesa y extendido, el cual se realizaba en cada consulta de control prenatal. Una vez diagnosticada la malaria, en aquellas embarazadas que resultaban positivas al examen de gota gruesa realizado en cada control prenatal, se le suministró su respectivo tratamiento según la especie y trimestre del em-

brazo en caso de *P. falciparum* según la pauta nacional (Primer trimestre: quinina: 10mg/kg peso cada 8 horas + clindamicina: 5mg/kg peso cada 8 horas por 7 días, segundo y tercer trimestre: artesunato: 4mg/kg peso, 3 días + mefloquina: 2 días, 15mg/kg peso y 10mg/kg peso, respectivamente) y en caso de ser malaria por *P. vivax*, cloroquina: 25mg/kg peso repartidos en 3 días, 10mg/kg peso, 10mg/kg peso, 5mg/kg peso, respectivamente, adicional se le suministró quimioprofilaxis semanal con una dosis de 300mg de cloroquina base vía oral, tal como dicta la pauta nacional de tratamiento para la malaria no complicada en mujeres embarazadas (5).

Para evaluar la salud de la madre, además, del examen físico rutinario en cada cita de control prenatal, se determinaron cifras de hemoglobina haciendo uso del laboratorio del ambulatorio de la zona y se consideró como anemia cifras menores a 11g/dL. En cuanto al recién nacido se recolectaron datos de peso y talla al nacer, considerándose bajo peso cifras menor a 2.500g y talla inadecuada menor a 46 cm (2, 6-10). Se obtuvieron datos de género, talla y peso de un total de 234 recién nacidos, el resto nació en otros centros hospitalarios fuera del municipio, por lo cual no se pudieron obtener los datos. Entre ellos predominó el género masculino (57%; n=134) en comparación con el género femenino (43%; n=100), la talla media fue de 51cm (DE: 2,2) con un rango de 43 a 58 cm, la media de peso fue de 3.264,3 g (DE: 462,7) con un rango de 1.500 a 4.400 g.

Los datos recopilados fueron codificados según las variables y organizados en una base de datos y analizados con el paquete de software EPIINFO 6.0. Se procedió a realizar un análisis univariable y bivivariable de las distintas variables y frecuencias, tomando en consideración proporciones, promedios, desviaciones estándar y medias aritméticas.

## RESULTADOS

Se obtuvieron resultados positivos de exámenes de gota gruesa y extendido en 123 embarazadas. La incidencia de malaria en las embarazadas fue 27,4% (123/449). De este total de embarazadas con malaria 87% (n=107; I.C. 95%: 79,7-92,4) correspondieron a infecciones por *Plasmodium vivax*, 12,2% (n=15; I.C. 95%: 7-19,3%) a infecciones por *Plasmodium falciparum* y 0,8% (n=1; I.C. 95% 0,02-4,4) infecciones mixtas (Pv+Pf). Se registraron un total de 155 episodios con una media de 1,3 (DE: 0,6) episodios por embarazada en un rango de 1 a 5 episodios.

Se observó que las infecciones ocurrieron en los 3 trimestres de la gestación, mayormente en el segundo trimestre con 41,5% (n=51; I.C. 95%: 32,7-50,7), seguido del tercer trimestre con un 35% (n=43; I.C. 95%: 26,6-44,1) y por último, el primer trimestre con 23,6% (n=29; I.C. 95%: 16,4- 32,1).

Se registraron 5 abortos de los cuales 3 correspondieron a embarazadas con malaria causada por *P. vivax*, y de ellas 2 eran primigestas y 1 tercera gesta, todos en el primer trimestre del embarazo. Ninguna de las mujeres eran indígenas.

Del total de embarazadas seguidas se obtuvo la hemoglobina de 297 pacientes, de los exámenes de hematología completa realizadas en el primer, segundo y tercer trimestre; en el caso de las embarazadas con malaria, un examen durante el episodio y uno posterior al episodio. De ellas se hallaron 120 (40,4%; I.C. 95%: 34,7-46,2) mujeres con anemia (<11g/dL)(2, 6-8), y de éstas 78 (65%; I.C. 95%: 52,5-84,9) eran embarazadas con malaria y 42 (35%; I.C. 95%: 26,5-44,2) embarazadas sanas. Al excluir estas últimas se registra un 26,2% (IC 95%: 21,3-31,6) de anemia en embarazadas con malaria.

Entre las embarazadas con malaria, se registraron 71,5% (n=88; I.C. 95%: 62,7-

79,3) con síntomas de la enfermedad. Del total de embarazadas que presentaron alguna sintomatología, en orden de frecuencia destacan: cefalalgia (64,2%; n=79 I.C. 95%: 55-72,6), fiebre (46,3%; n=57 I.C. 95%: 37,3-55,5), mialgia (38,2%; n=47 I.C. 95%: 29,6-47,4), lumbalgia (17%; n=21 I.C. 95%: 10,9-24,9), escalofríos(8,9%; n=12 I.C. 95%: 4,5-15,4), vómito (4,1%; n=5 I.C. 95%: 1,3-9,2), náusea (3,3%; n=4 I.C. 95%: 0,8-8,1) y dolor abdominal (0,8%; n=1 I.C. 95%: 0,02-4,4%).

Del total de mujeres embarazadas con malaria solo se obtuvieron datos de 91 recién nacidos, de los cuales, el peso medio al nacer fue de 3.144 gramos (DE: 379), que al ser comparado con la media de peso de los recién nacidos de madres no infectadas con malaria (n=143) fue inferior a 197 g. El 3,3% (n= 3; IC 95%: 0,7-9,3) nacieron con bajo peso (<2.500g) (2, 9). De estos todos fueron producto de madres que habían tenido infecciones por *P. vivax* y sólo uno fue producto de madre que tuvo un episodio adicional por *P. falciparum*. Se obtuvo 2,2% (n=2; IC95%:0,3-7,7) de recién nacidos con baja talla producto de madres infectadas con malaria por *P.vivax*.

De las 123 mujeres embarazadas con malaria sólo recibieron quimioprofilaxis (300mg de cloroquina semanal) aquéllas que en algún momento del embarazo tuvieron infección por *P. vivax*, las primoinfecciones ocurrieron sin que las embarazadas estuvieran tomando profilaxis y las infecciones sucesivas ocurrieron por abandono de la quimioprofilaxis y si esto sucedía se les suministraba los 3 días de tratamiento según la pauta y posteriormente se seguía con su quimioprofilaxis semanal, resultando un total de 111 embarazadas con malaria por *P. vivax* (90,2%; I.C. 95%: 83,6-94,9). De ellas 16,2% (n=18; I.C. 95%: 9,9-24,4) asistieron regularmente a los controles, recibiendo tratamiento supervisado; 83,8% (n=93; I.C. 95%: 75-90) no asistió de manera regular a

los controles y por lo tanto, no recibieron en gran proporción el tratamiento supervisado. El abandono de tratamiento del total de embarazadas fue de 43,2% (n=48 I.C.95%: 33,9-52).

Del total de embarazadas con malaria, se registraron 8 (6,5% I.C. 95%: 2,8-12,4) mujeres con antecedente de haber recibido primaquina durante el embarazo actual, sin tener conocimiento de su estado de gravedad. Posteriormente, se les indicaba a las pacientes realizar examen de embarazo. La exposición ocurrió en el primer trimestre (n=6; 75%) y segundo trimestre (n=2; 25%) de la gestación. No se reportaron anomalías en el producto de la concepción de estas mujeres.

Del total de embarazadas con malaria que fueron seguidas hasta la culminación de la gestación (n=91), se registró solamente un caso de malaria placentaria (1%) por *P. vivax*, diagnosticado a través de examen de gota gruesa y extendido a la placenta.

Se observó un gradiente de asociación entre la presencia de síntomas entre todos los grupos étnicos a los que pertenecen las embarazadas con malaria ( $\chi^2= 9,38$  con 3 g.l.  $p < 0,05$ ).

Se observó un gradiente de asociación entre recibir la quimioprofilaxis y el adecuado peso del recién nacido ( $\chi^2=41$  con 23 g.l.  $p < 0,0001$ ) independientemente de su regularidad, es decir, independientemente de que las embarazadas hayan recibido de una manera regular (semanal) su quimioprofilaxis o que ésta haya sido irregular (que no hayan recibido quimioprofilaxis durante más de dos semanas en algún momento de la gestación). De igual manera se obtuvo un gradiente de asociación entre recibir quimioprofilaxis y una talla adecuada (47-52cm) ( $\chi^2= 20,69$  con 10 g.l.  $p < 0,05$ ) aunque este hallazgo no tiene significancia.

## DISCUSIÓN

En esta investigación se presentan datos sobre el comportamiento de la malaria en mujeres embarazadas y sus efectos, en una zona minera, endémica de malaria, en el Municipio Sifontes del Estado Bolívar, Venezuela. Brinda una aproximación de la problemática de las embarazadas con malaria en esta zona. Se obtuvo una incidencia de 27,4%, cifra importante para nuestro continente aunque baja en comparación con cifras de África, donde la mayoría de los estudios han sido basados en prevalencias puntuales, epidemias de malaria, bases de datos de hospitales y sólo algunos han seguido a las embarazadas durante por lo menos un año (2).

El mayor número de casos se trata de infecciones por *P. vivax*, lo cual coincide con una mayor proporción de esta especie en la población general, en contraste con la mayoría de los estudios publicados de malaria y embarazo a nivel mundial donde la especie predominante es el *P. falciparum*. Solamente investigaciones realizadas en Brasil, Venezuela, y en algunos países del Suroeste de Asia han señalado al *P. vivax* como la principal especie involucrada en las infecciones maláricas. En esta investigación no se encontraron diferencias significativas, en términos de hemoglobina, aborto, evolución del embarazo, peso y talla del recién nacido, entre las embarazadas con infecciones por *P. vivax* y embarazadas con infecciones por *P. falciparum* (11- 15).

Las infecciones se presentaron en los tres trimestres del embarazo, con una mayor incidencia en el segundo trimestre, este hallazgo puede sugerir que la mujer embarazada sea más susceptible a contraer la enfermedad en el segundo trimestre del embarazo independiente de la paridad y la especie involucrada. Datos epidemiológicos, recopilados especialmente en África, indi-

can que en las zonas donde la malaria es endémica, en especial, en las zonas de alta endemicidad, la prevalencia de la infección aumenta gradualmente a partir de las primeras semanas del embarazo hasta llegar a un máximo en el segundo trimestre, y luego vuelve a disminuir hacia el tercer trimestre. En el momento del parto, la prevalencia es análoga a la de antes del embarazo (2, 16, 17).

Sin embargo, sería necesario realizar estudios sobre el comportamiento de la malaria en el primer trimestre del embarazo y su relación con sus consecuencias, ya que hay pocos datos sobre este tema que determinen cuán agresivas deben ser las estrategias preventivas seguras de contactar a mujeres a comienzos de su embarazo o antes de quedar embarazadas (2, 13, 16, 17).

En relación a la paridad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A pesar, de que se halló una mayor incidencia en multigrávidas que en primigrávidas; al distribuir las mujeres embarazadas por número de gesta se encontró una mayor proporción de infección malárica en mujeres de paridad baja. Las primigrávidas están expuestas indiscutiblemente a un mayor riesgo que las multigrávidas, ya que, se ha demostrado en diversos estudios que la susceptibilidad de la embarazada a la malaria está asociada a la paridad y la endemicidad del área en la cual esta adquirió la enfermedad. La IL2 involucrada en la respuesta a todos los antígenos de la malaria aumenta gradualmente con el número de paridades anteriores, independiente de la edad, sugiriendo la construcción de la memoria de las células T durante embarazos sucesivos. Esto demuestra la ocurrencia de una inmunorespuesta que sea más específica para un fenotipo del parásito expresado en las mujeres que han tenido embarazos repetidos. Sin embargo, algunas investigaciones han señalado que todas las mujeres embarazadas independientemente de su pa-

ridad están en el riesgo de desarrollar la enfermedad (2, 12, 16-19).

La mayoría los casos estudiados presentaron alguna sintomatología. Esta sintomatología estuvo liderada por cefalea, seguida de fiebre, mialgia, lumbalgia y escalofríos, a diferencia de otros estudios donde la fiebre es el principal síntoma presentado. Se detectó un menor porcentaje de presentaciones asintomáticas, aunque no despreciable. La malaria asintomática en mujeres embarazadas sólo se ha informado en países africanos. La importancia de esta observación es que las actividades de control y prevención de la malaria se ejecutan con base en la demanda espontánea de los casos sintomáticos agudos y que los casos subclínicos no detectados en mujeres embarazadas las convierten en portadoras sanas, lo cual contribuye a la permanencia de la transmisión de la malaria en la comunidad (2, 14).

La anemia materna es uno de los principales efectos de la malaria en el embarazo, un gran número de estudios han relacionado la anemia con la infección malárica independientemente de la especie. Se observaron cifras de hemoglobina entre 6-13 g/dL con una mayor proporción de anemia en embarazadas con malaria en comparación con las embarazadas sanas, sin embargo, al excluir las embarazadas sanas el porcentaje de anemia en embarazadas con malaria es bajo, en contraste con la mayoría de los estudios realizados donde se registra un gran porcentaje de anemia materna (2, 9, 20-26).

Entre los efectos sobre el producto de la concepción, diferentes estudios señalaron el bajo peso al nacer como la complicación más frecuente y más importante; otros efectos son el aborto, mortinato y parto pretérmino que no dejan de tener importancia. A pesar, del número reducido de abortos presentados, se encontró una mayor proporción de abortos en embarazadas con malaria en comparación con las no in-

fectadas. No se registraron mortinatos ni partos pretérmino en ninguno de los dos grupos (embarazadas infectadas y no infectadas). En relación al peso al nacer, se registró una reducción en neonatos de madres infectadas en comparación con el producto de madres sanas y sólo un mínimo porcentaje del total de neonatos observados nacieron con bajo peso. Se observó un gradiente de asociación entre recibir la quimioprofilaxis independientemente de su regularidad y el adecuado peso del Recién Nacido, lo que indica que la administración de fármacos antipalúdicos de manera rutinaria en cualquier etapa del período de embarazo, otorga una protección al producto de la concepción y evita niños que nazcan con bajo peso al nacer, por lo que la quimioprofilaxis antimalárica durante el embarazo contra *P. vivax* en áreas endémicas puede estar justificada (2, 27-41).

#### REFERENCIAS

1. **Crawley J, Hill J, Yartey J, Robalo M, Serufi L A, Ba-Nguz A, Roman E, Palmer A, Asamoah K, Steketee R.** From evidence to action? Challenges to policy change and programme delivery for malaria in pregnancy *Lancet Infect Dis* 2007; 7:145-155.
2. **Desai M, Ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoah K, Brabin B, Newman RD.** Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:93-104.
3. **Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud.** (2006). Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Ambiental.
4. **OPS/OMS.** Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA). Reunión de malaria en el embarazo. RAVREDA-AMI, 2005; Newsletter, 5, octubre-diciembre.
5. **Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud.** (2005). Pauta Nacional de Tratamientos Antimaláricos. Programa Nacional de Prevención y Control de Malaria. Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Ambiental.
6. **Schwarcz RL, Diverges CA, Díaz G, Fescina RH.** Modificaciones de la anatomía y fisiología materna producidas por el embarazo. En Schwarcz R L., Diverges C A, Gonzalo Díaz y Fescina R H (comp.). *Obstetricia* (pp. 47-73). 2000 Buenos Aires: El Ateneo.
7. **González-Merlo J, Escudero M.** Modificaciones fisiológicas producidas en el organismo materno por el embarazo. En Gonzalez Merlo J y Del Sol J R. *Obstetricia*. Barcelona, España: 2001 Masson.
8. **Piñeros JG, Blair TS.** Malaria y embarazo. *Asoc Colombiana de Infectología Infectio* 2002; 6(3):168-176.
9. **Rodríguez AJ.** Malaria y embarazo en Venezuela: aspectos clínico epidemiológicos de una realidad poco estudiada. *Academia*, 2004; 2(4) enero-marzo.
10. **Behrman RE.** Aspectos generales de la Pediatría. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 16.<sup>a</sup> ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1995; p. 1-8.
11. **Martinez-Espinosa FE, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim WD.** Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase in the frequency of *Plasmodium falciparum* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(1):19-21.
12. **Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwaik S, Balkan S, Cho T, Hkirijaroen L, Looareesuwan S, White NJ.** Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999; 354(9178):546-549.
13. **Veliz F, Richard M, Petterson L, Girón M, Guevara M, Villegas L.** Malaria y embarazo durante la epidemia malárica 1988-1991 en el eje sur del estado Bolívar. *Bol Ven Infect* 2003; 14(1):45.
14. **Sánchez E, Vargas M, Piccolo, Colina R, Arria M, Rodríguez AJ.** Malaria y embarazo: estudio clínico en un hospital general de Sucre, 2000-2002. *Bol Ven Infect* 2003; 14(1):35-36.
15. **Villegas L, Vásquez C, Guevara M, Petterson L, Nogales S.** Tratamiento de la malaria durante el embarazo en Venezuela. *Bol Ven Infect* 2003; 14(1):43-44.



16. **Barbella AR, Rodríguez MAJ.** Patología Placentaria en Malaria: Aspectos Clínico-Patológicos y Nuevas Teorías sobre su Patogénesis. *Academia* 2004; 5(2):37-40.
17. **Fievet N, Tami G, Maubert B, Moussa M, Shaw-Ian K, Cot M, Holder A, Chaouat G, Deloron P.** The Cellular immune response to *Plasmodium falciparum* after pregnancy is related to previous placental infection and parity. *Malaria Journal* 2002 1:16 Se consigue en: <http://www.malariajournal.com/content/1/1/16>.
18. **Rodríguez-Morales AJ, Arria M, Sánchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Franco-Paredes C.** Outcomes of imported malaria during pregnancy within Venezuelan states: implications for travel Advice. *J Travel Med* 2007; 14:67-71
19. **Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW.** Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:105-117.
20. **Gilles HM, Lawson JL, Silbelas M, Soller A, Allan N.** Malaria anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969; 63(2):245-263.
21. **Jilly P.** Anaemia in parturient women, with special reference to malaria infection of the placenta. *Ann Trop Med Parasitol* 1969; 63(1):109-116.
22. **Harrison KA, Ibeziako PA.** Maternal anaemia and fetal birthweight. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80(9):798-804.
23. **Rougémont A, Boisson ME, Dompnier JP, Martaresche B, Quilici M, Bayle J, Ardisson JP, Defontaine MC, Delmont J.** Paludisme et anemia de la grossesse en zone de savane africaine. *Bull Soc Pathol Exotiq* 1977; 70:265- 273.
24. **Fleming AF.** Tropical obstetrics and gynaecology. 1. Anaemia in pregnancy in tropical Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989b; 83(4):441-448.
25. **Jackson D, Klee E, Green S, Mokili J, Elton R, Cutting W.** Severe anaemia in pregnancy: a problem of primigravidae in rural Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(6):829-832.
26. **Shulman CE, Graham WJ, Jilo H, Lowe BS, New L, Obiero J, Snow RW, Marsh K.** Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae: evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc of Trop Med Hyg* 1996; 90(5):535-539.
27. **Morley DM, Woodland M, Cuthbertson WF.** Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in African Village. *Br Med J* 1964; 1:667-668.
28. **Hamilton PJ, Gebbie DA, Wilks NE, Lothe F.** The role of malaria, folic acid deficiency and haemoglobin AS in pregnancy at Mulago hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972; 66(4):594-602.
29. **Martin GE, Nkwate CC.** Administration de la dose unique mensuelle de 600 mg de chloroquine base dans le controle du paludisme chez les femmes enceintes. *CEAC Bulletin* 1982; 53:41-47.
30. **Fleming AF, Ghatoura GB, Harrinson KA, Briggs ND, Dunn DT.** The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savannah of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1986; 80(2):211-233.
31. **Greenwood BM, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib-N'Jie AB.** Of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Med Hyg* 1989; 83(5):589-594.
32. **Mutabingwa TK, Malle LN, Mtui SN.** Chloroquine therapy still useful in the management of malaria during pregnancy in Muheza, Tanzania. *Trop Geog Med* 1991; 43(1-2):131-135.
33. **Cot M, Roisin A, Barro D, Yada A, Verhave JP, Carnevale P, Breart G.** Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomised trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46(1):21-27.
34. **Nosten F, Ter Kuile F, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattkoon L, Tangkitchot S, Boudreau E, Bunnag D, White NJ.** Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994; 169(3):595-603.
35. **McGregor IA.** Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33(4):517-525.
36. **Menedez C, Todd J, Alonso PL, Lulat S, Francis N, Greenwood BM.** Malaria

- chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 97(4): 244-248.
37. **Garner P, Brabin B.** A review of randomized controlled trials of routine anti-malarial drug prophylaxis during pregnancy in endemic malarious area. *Bulletin of the World Health Organization* 1994; 72(1): 89-99.
38. **Cot M, Le Hersan JY, Mialhes P, Esveld M, Etya'ale D, Breart G.** Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy: results of a randomised trial in Cameroon. *Trans Trop Med Hyg* 1995; 53(6):581-585.
39. **Bouvier P, Breslow N, Doumbo O, Robert CF, Picquet M, Mauris A, Dolo A, Dembele HK, Delley V, Rougemont A.** Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a West African village. II. Effect on Birth. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(4): 384-383.
40. **Singh N, Mehra RK, Srivastava N.** Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India. *Annals of tropical medicine and parasitology Ann Trop Med Parasitol* 2001; 1(95):19-29.
41. **Garner P, Gülmezoglu AM.** Prevención versus tratamiento del paludismo en embarazadas (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2005; Issue 1. Oxford: Update Software.