

Malaria y Embarazo: Observaciones Clínico-Epidemiológicas en dos Zonas Geográficas de Honduras

Malaria and Pregnancy: Clinical and Epidemiological Observations in two Geographic Regions of Honduras

Rubén Darío Fernández, MD*; Yanuario García, MD, MPH†; Jackeline Alger, MD, PhD‡

RESUMEN. Se presentan datos de mujeres embarazadas y puérperas con malaria. En el Hospital Atlántida (HA), La Ceiba, se realizó un estudio de 34 casos, 24 infecciones por *Plasmodium vivax* y 10 infecciones por *P. falciparum*, y 34 controles durante seis meses (1981-82), y en el Hospital Escuela (HE), Tegucigalpa, se describen las observaciones realizadas en 19 casos, 14 embarazadas y 5 puérperas (1998-2000). En el HA, los casos se presentaron como infecciones agudas. Las complicaciones más frecuentemente asociadas fueron amenaza de parto prematuro y parto prematuro (29.4%), y ruptura prematura de membranas (17.6%). Anemia moderada y severa (hemoglobina <9 gr/dl) se asoció significativamente a los casos ($p= 0.0001$), así como el antecedente de malaria durante ese embarazo o sin embarazo ($p= 0.007$). De 30 productos evaluados, en uno (3.3%) se encontró malaria neonatal por *P. falciparum*. En el HE, 15 casos (78.9%) se presentaron como cuadros febriles agudos, algunos acompañados de uno o más de los siguientes síntomas: disuria (13.3%), vaginitis

(13.3%) actividad uterina (26.7%), y anemia con o sin ictericia (46.7%). En la mayoría (60.0%), el diagnóstico fue incidental. Cuatro pacientes (21.1%) se presentaron subclínicamente y fueron detectadas a través del neonato con malaria o durante el estudio de la anemia; en éstos la parasitemia fue substancialmente inferior (<250 parásitos/ul) a la de los casos agudos (>1000 p/ul). Todos los casos evaluados (78.9%) presentaron una buena respuesta terapéutica a la cloroquina. A pesar de limitaciones metodológicas, se presenta evidencia del impacto negativo de la malaria en la madre y el producto. Se realizan recomendaciones para su abordaje clínico individual y desde el punto de vista de salud pública.

PALABRAS CLAVE. Malaria, Embarazo, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, Salud Materno-Infantil

ABSTRACT. We present data on pregnant or puerperal women with malaria. In Hospital Atlántida (HA), La Ceiba, we studied 34 cases, 24 *Plasmodium vivax* and 10 *P. falciparum* infections, and 34 controls during six months (1981-82), and in Hospital Escuela (HE), Tegucigalpa, we describe the observations on 19 cases, 14 pregnant and 5 puerperal women (1998-2000). In HA, the cases presented as acute infections.

* Departamento de Gineco-Obstetricia, Bloque Materno-Infantil, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

† Organización Panamericana de la Salud, La Paz, Bolivia.

‡ Servicio de Parasitología. Departamento de Laboratorios Clínicos, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

Dirigir correspondencia a: J Alger, Correo Electrónico malaria@sdnhon.org.hn

Complications frequently associated were threat of premature birth and premature birth (29.4%), and premature rupture of membranes (17.6%). Moderate and severe anemia (hemoglobin <9 gr/dl) were significantly associated to the cases (p= 0.0001), as well as history of malaria during that pregnancy or without pregnancy (p= 0.007). One case of neonatal falciparum malaria was identified out of 30 newborns evaluated (3.3%). In HE, 15 cases (78.9%) presented as acute infections, some associated to one or more of the following symptoms: dysuria (13.3%), vaginitis (13.3%) uterine activity (26.7%), and anemia with and without jaundice (46.7%). In most of the cases (60.0%), the diagnosis was incidental. Four patients (21.1%) presented subclinically and were detected through the sick newborn or during the study of anemia; in these cases the parasitemia was greatly reduced (<250 parasites/ul) as compared to the acute cases (>1000 p/ul). All cases that were evaluated (78.9%), showed a good therapeutic response to chloroquine. Despite methodological limitations, we had evidence of the negative impact of malaria on the mother and baby's health. Recommendations are made for the clinical management on individual patients and from the public health point of view.

KEYWORDS. Malaria, Pregnancy, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, Mother-Child Health

INTRODUCCION

La mayor gravedad de la malaria en las mujeres embarazadas las constituye en un grupo de alto riesgo. El factor determinante más importante de severidad que se ha señalado es el grado de inmunidad adquirida, el cual depende de la intensidad de la exposición al parásito.¹ Se han observado dos extremos entre los cuales es posible encontrar un espectro de presentaciones clínicas variadas. En zonas de transmisión inestable, como lo son la mayoría de las áreas endémicas de Honduras, las mujeres en edad fecunda adquieren poca inmunidad y en esta situación la malaria durante el embarazo, aplicable a todos los embarazos, causa una enfermedad sintomática aguda. Por otro lado, en **zonas de transmisión estable** y alta de *Plasmodium falciparum*, como las que se encuentran en el sub-Sahara africano, las mujeres en edad fecunda han adquirido una inmunidad parcial, que las protege

generalmente de manifestaciones clínicas agudas pero no contra la infección placentaria y la anemia crónica. En estas circunstancias, las primigestas son las más afectadas.^{1,2}

En Honduras, así como en el resto de Centro América, aproximadamente el 98% de los casos de malaria diagnosticados microscópicamente son infecciones por *P. vivax*.³ Sin embargo, en algunas áreas de la costa norte del país la proporción de casos atribuidos a *P. falciparum* puede ascender hasta 20-60% (Ref. 4; J. Alger y Colaboradores, datos no publicados). Aunque la malaria figura entre las primeras causas de morbilidad general en el país, después de diarreas e infecciones respiratorias agudas, existen pocas publicaciones que describan de manera exhaustiva e integral la situación epidemiológica local. Dicho conocimiento permitiría un reforzamiento, cambio o refinamiento en las estrategias de control y prevención, y en el caso de la malaria y el embarazo, las estrategias estarían mejor dirigidas para proteger a la madre y su producto.

El presente trabajo es un estudio de casos (mujeres embarazadas con malaria) y controles, en una de las regiones más maláricas de Honduras, los Departamentos de Atlántida y Colón, localizados en la costa norte. Aunque el trabajo se realizó hace más de 15 años por dos de los autores (RDF y YG),⁵ y presenta algunas limitaciones metodológicas, incluyendo el hecho de no contarse con los datos originales actualmente, consideramos importante presentar y analizar los datos disponibles a la luz del conocimiento actual. El propósito del estudio fue determinar el impacto clínico de la malaria en la mujer embarazada y en sus productos. Adicionalmente, presentamos observaciones realizadas recientemente en mujeres embarazadas con malaria en el Hospital Escuela, Tegucigalpa.

MATERIAL Y METODOS

Area geográfica y Población. El estudio de casos y controles se llevó a cabo en el Hospital Atlántida, La Ceiba, en la costa norte (atlántica) del país, de septiembre de 1981 a marzo de 1982. Se incluyó a toda paciente embarazada febril (casos) a la cual se le diagnosticó malaria clínicamente con confirmación microscópica (gota gruesa coloreada con Giemsa) y a un grupo control de

embarazadas no febriles con microscopía negativa, captadas en la Sala de Emergencia y en la Consulta Externa. Los casos y controles se parearon por edad (± 2 años), edad gestacional (± 2 semanas), paridad, raza, nivel socioeconómico y lugar de residencia.

Recolección de datos. Se invitó a participar a las pacientes y se les solicitó consentimiento verbal. Se utilizó un cuestionario para obtener información demográfica y clínica de cada paciente al momento de su inscripción en el estudio y nuevamente al momento del parto. Una vez diagnosticada la malaria, se trató con cloroquina (1500 mg cloroquina base administrada en tres dosis distribuidas en 48 horas) y primaquina cuando estaba indicada (15 mg/día por 5 días), con evaluaciones 1-2 veces por mes hasta las 8 semanas después del parto. En algunos casos (71%), la inscripción se hizo cuando la madre visitó el Hospital con actividad uterina en un embarazo a término o pre-término. Además, se recogieron datos de laboratorio que incluyó gota gruesa diagnóstica y control, y hemograma completo. Siempre que fue posible se realizó evaluación clínica y de laboratorio de los recién nacidos.

Observaciones en el Hospital Escuela. Se describe una serie de casos atendidos en el Hospital Escuela. Dicho hospital es el principal centro asistencial público del país y está localizado en la capital, Tegucigalpa. Aunque no hay transmisión urbana de la malaria, en los alrededores de Tegucigalpa hay localidades donde hay transmisión, así como existe en el resto del Departamento de Francisco Morazán y en los departamentos colindantes como El Paraíso, Olancho, Comayagua, La Paz, Choluteca y Valle. El diagnóstico de laboratorio de la malaria en el Hospital Escuela se realiza en la Sección de Hematología (a partir de un extendido fino de sangre periférica coloreado con tinción de Wright), y el Servicio de Parasitología (a partir de gota gruesa y extendido fino de sangre periférica o un frote de médula ósea coloreados con tinción de Giemsa), del Departamento de Laboratorios Clínicos. Aquí se presentan observaciones clínico-epidemiológicas no sistemáticas de los casos de malaria diagnosticados en mujeres embarazadas o puérperas en el Servicio de Parasitología, de febrero de 1998 a febrero del 2000, captados en las Salas de Internamiento, Sala de Emergencia o Consulta Externa del Departamento de Gineco-Obstetricia del Bloque Materno-Infantil del Hospital Escuela. Siempre que fue posible, se evaluó la respuesta

terapéutica a la cloroquina con gota gruesa control a los días dos, siete y catorce post-tratamiento, y comparando la parasitemia con aquella estimada inicialmente (día cero).^{6,7}

Análisis Estadístico. Se utilizó el programa EpiInfo 6.04b (CDC, Atlanta, GA, USA) para el análisis de los resultados, el cual incluyó uso de razones de disparidad (odds ratio, OR) y límites de confianza del 95% (95% CL) para comparar los datos de los casos y controles, y la prueba de Chi cuadrado para determinar la significancia estadística de las diferencias.

RESULTADOS

Hospital Atlántida, La Ceiba. Durante el período del estudio se captaron 34 casos y se estudiaron 34 controles. La mayoría de las pacientes (82%) estaban comprendidas en el grupo de edad de 15 a 29 años, pertenecían a la raza mestiza (88%) y eran multiparas (53%) (Cuadro 1). La gran mayoría de los casos (82%) y de los controles (76%) residían en el Departamento de Atlántida. El resto provenía de los Departamentos de Colón, Yoro y otros. El 68% (23) de los casos se captó durante el tercer trimestre del embarazo. Ninguno de los casos se encontraba en el primer trimestre al ser registrado en el estudio. En 24 casos (70.6%) se identificó *Plasmodium vivax* en la gota gruesa, en el resto (29.4%) se identificó *P. falciparum*.

Todos los casos se presentaron como infecciones febriles agudas. La temperatura al momento de la primera evaluación varió de 38°C a 41°C. Los síntomas acompañantes incluyeron escalofríos (94%), diaforesis (94%), cefalea (73.5%), artralgia (71%), dolor hipogástrico (68%), náusea y vómitos (59%), ictericia (15%), hematuria y sangrado vaginal (12%). De los cinco casos que presentaron ictericia (niveles de bilirrubina sérica de 1.7-15.5 mg/dl), dos correspondían a infecciones por *P. vivax* con una duración de los síntomas de 15 y 16 días cuando se estudiaron. Los tres casos restantes, debido a *P. falciparum*, tenían 8-12 días de evolución. El hemograma realizado durante la primera evaluación demostró valores de hemoglobina inferiores para los casos comparados con los controles, con la mayoría de las pacientes (67.6%) con valores menores de 9 gr/dl, dos de los cuales correspondían a casos de anemia severa con valores menores de

7 gr/dl. La diferencia en los valores de hemoglobina entre casos y controles fue estadísticamente significativa (OR 8.06, 95% CL 2.4-28.4, $p=0.0001$) (Cuadro 1). El antecedente de malaria durante el embarazo actual, en otro embarazo o sin embarazo, fue positivo en más casos (58.8%) que controles (26.5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR 3.97, 95% CL 1.3-12.7, $p=0.007$) (Cuadro 1). También hubo una mayor proporción de casos (70.6%) con leucopenia (4000-6000 cel/ μ l) que controles (3%). Aunque esta diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.0001$), el intervalo de confianza del 95% es extremo (9.69-3351) por el tamaño reducido de la muestra.

El 71% (24/34) de los casos presentó actividad uterina al momento del diagnóstico de la malaria y el 17.6% (6/34) presentó ruptura prematura de membranas (RPM). Basados en la evolución de la actividad uterina, 2 pacientes presentaron amenaza de aborto (5.9%), 2 abortaron (5.9%), 6 presentaron amenaza de parto prematuro (17.6%), y hubo 4 partos prematuros (11.8%) (Cuadro 2). Con el inicio del tratamiento antimalárico, la actividad uterina cedió en las dos pacientes con amenaza de aborto y las 6 pacientes con amenaza de parto prematuro. Del total de los casos, no se conoció la evolución del tér-

mino del embarazo en 4 pacientes (11.7%) porque no regresaron al Hospital. En los casos restantes (30) y en los controles (34), la gestación evolucionó como parto a término en 19 casos (63.3%) y 28 controles (82.3%), cesárea en 5 casos (16.7%) y 3 controles (8.8%), parto prematuro en 4 casos (13.3%) y 2 controles (5.9%), aborto en dos casos (6.7%) y un control (2.9%). Entre los casos, seis de los partos a término fueron atendidos en el domicilio, aunque posteriormente se presentaron al Hospital. Los casos restantes, 24 en total (13 partos a término, 5 cesáreas, 4 partos prematuros y 2 abortos) fueron atendidos en el Hospital y, cuando fue posible, tanto la madre como el producto fueron seguidos 4-8 semanas después del nacimiento.

Cuatro de los 6 casos con RPM (66.7%), presentaron infección por *P. falciparum* con inicio de los síntomas tres días antes de la evaluación. La evolución en estos productos fue satisfactoria. Sin embargo, en los dos casos restantes (33.3%), con infecciones por *P. vivax* y con historia de inicio de los síntomas de seis días, ambos productos fallecieron dentro de las 48 horas del nacimiento. En los 6 casos, el examen de gota gruesa en los productos fue negativo. Los dos casos de aborto se presentaron a las 16 y 20 semanas de gestación. De los cuatro casos con

Cuadro No. 1. Características Demográficas, Laboratoriales y Antecedentes de Pacientes Embarazadas con Malaria y de un Grupo Control, Hospital Atlántida, 1981-1982.

CARACTERÍSTICAS	CASOS n= 34 (%)	CONTROLES n= 34 (%)	OR (CL 95%)
Edad (años)			
<15	1 (2.9)	1 (2.9)	--
15-29	28 (82.4)	28 (82.4)	
30-39	5 (14.7)	5 (14.7)	
Raza			
Mestiza	30 (88.2)	30 (88.2)	--
Negra	4 (11.8)	4 (11.8)	
Paridad			
Primigesta	9 (26.6)	8 (23.5)	
Secundigesta	6 (17.6)	9 (26.5)	--
3-5 embarazos	15 (44.1)	14 (41.2)	
> 6 embarazos	4 (11.8)	3 (8.8)	
Hemoglobina (gr/dl)			
<9.0	23 (67.6)	7 (20.6)	8.06*
>10.0	11 (32.4)	27 (79.4)	(2.4<OR<28.38)
Historia Pasada de Malaria			
Positiva	20 (58.8)	9 (26.5)	3.97†
Negativa	14 (41.2)	25 (73.5)	(1.28<OR<12.66)

Diferencias estadísticamente significativas, valores de p (Chi cuadrado), * $=0.0001$, † $=0.007$.

Cuadro No. 2. Complicaciones Maternas y Neonatales en Mujeres Embarazadas con Malaria y en un Grupo Control, Hospital Atlántida, 1981-1982.

COMPLICACIONES	CASOS n= 34 (%)	CONTROLES n= 34 (%)	OR (CL 95%)
Maternas			
RPM	6 (17.6)	2 (5.9)	--
Amenaza Parto Prematuro	6 (17.6)	0	--
Parto Prematuro	4 (11.8)	2 (5.9)	--
Amenaza Aborto	2 (5.9)	0	--
Aborto	2 (5.9)	0	--
Anemia Severa	3 (8.8)	0	--
Cualquier Complicación	22 (67.6)	4 (11.8)	15.00*
Ninguna Complicación	11 (32.4)	30 (88.2)	(3.75<OR<70.14)
Neonatales (casos n= 30)^			
Malaria	1 (3.3)	0	--
Bajo Peso al Nacer	4 (13.3)	2 (5.9)	--
Sufrimiento Fetal	3 (10.0)	2 (5.9)	--
Obito	--	2 (5.9)	--
Cualquier Complicación	6 (20.0)	4 (11.8)	1.88†
Ninguna Complicación	24 (80.0)	30 (88.2)	(0.39<OR<10.2)

Valores de p (Chi cuadrado), *=0.000013, †=0.37. A= No se evaluaron los productos de cuatro casos que no regresaron a control.

parto prematuro, tres (75.0%) tenían antecedente de malaria por *P. vivax* en el embarazo actual. En el otro caso, debido a *P. falciparum*, aunque prematuro por edad gestacional, la evaluación clínica demostró que se trataba de un producto a término. De los casos que terminaron como partos eutócicos (19), en el 68% (13) la malaria se diagnosticó en el pre-término, recibieron tratamiento antimalárico y su evolución fue satisfactoria hasta el término del embarazo. Por otro lado, en los seis casos restantes, la malaria se presentó con actividad uterina y el parto fue atendido en el transcurso del tratamiento anti-malárico. El diagnóstico de malaria fue post-operatorio en el 60% (3/5) de los casos en que se practicó cesárea. Las indicaciones de la cesárea fueron desproporción cefálico-pélvica (1), laparatomía previa (1), sufrimiento fetal (2) y RPM de 36 horas con conducción fallida.

De los productos evaluados, 30 casos y 34 controles, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al peso y la talla al nacer y el APGAR. Sólo en un producto de los 30 casos (3.3%), se demostró malaria (*P. falciparum*) (Cuadro 2). En este caso la madre migró de una zona no-endémica a las 32 semanas de embarazo e inició síntomas de malaria y trabajo de parto a las 39.5 semanas cuando se hizo el diagnóstico de malaria por *P. falciparum*. La madre y el producto evolucionaron satisfactoriamente al tratamiento. De los tres

casos (10%) que presentaron sufrimiento fetal, dos de ellos finalizaron en cesárea y los productos presentaron APGAR de 1-3. En este grupo están los dos productos que fallecieron dentro de las 48 horas después del nacimiento, de los cuales uno fue un parto atendido en el domicilio. En este caso la madre fue llevada al hospital por retención placentaria.

Las complicaciones maternas más frecuentes en los casos fueron amenaza de parto prematuro y parto prematuro (29.4%) y RPM (17.6%) (Cuadro 2). Los casos presentaron complicaciones más frecuentemente que los controles y esta diferencia fue estadísticamente significativa (OR 15, 95% CL 3.7-70.1, p=0.000013), (Cuadro 2). Aunque los productos de los casos presentaron complicaciones con mayor frecuencia que los controles, 17.6% y 11.8%, respectivamente, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Cuadro 2). Los dos óbitos que se presentaron entre los controles, correspondieron a una madre con hipertensión arterial crónica y a una paciente politraumatizada.

Hospital Escuela, Tegucigalpa. Durante el período de dos años (febrero 1998 a febrero 2000), en el Servicio de Parasitología se estudiaron muestras de 429 pacientes en quienes se sospechó malaria ó en quienes teniendo un diagnóstico microscópico de malaria se deseaba confir-

mar el diagnóstico y/o estimar la parasitemia. Se diagnosticaron 119 casos de malaria (27.7%), de los cuales 19 (16%) correspondían a pacientes embarazadas (14/19) ó puérperas (5/19) que presentaron en su mayoría (78.9%) un cuadro febril agudo (Cuadro 3). De estas 19 pacientes, en 16 casos (84.2%) se identificó *P. vivax*, en dos (10.5%) *P. falciparum* y en uno (5.3%) infección mixta. La edad promedio (n=17, dos casos en que no se consignó) fue de 24 años, rango 16 a 38 años. La edad gestacional promedio (n= 14) fue de 27.3 semanas, rango 7.5 a 40 semanas. De las cinco pacientes puérperas, una (20.0%) fue intervenida por cesárea y dos (40.0%) por parto vaginal en el Hospital Escuela, las otras dos (40.0%) por parto domiciliario. Del total de 19 pacientes, 14 (73.6%) residían en un área endémica y 5 (26.3%) residentes de Tegucigalpa o sus alrededores, refirieron haber visitado un área endémica en un período de dos semanas a dos meses previos al inicio de su cuadro. El origen de la infección se pudo trazar así: 8 infecciones (42.1%) en Francisco Morazán (Cantarranas 2, Talanga 2, Cedros 2, Texiguat 1, Villa de San Francisco 1), 6 infecciones (31.6%) en El Paraíso, 4 (21.1%) en Olancho y 1 (5.3%) en Colon.

Cuadro No. 3. Casos de malaria en mujeres embarazadas y puérperas diagnosticados en el Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Escuela, 1998-2000.

CARACTERISTICAS	PACIENTES CON MALARIA, n=19 n (%)
ESTADO GINECO-OBSTETRICO	
Embarazadas	14 (73.7)
Edad gestacional promedio [rango]	27.3 sem [7.5-40]
Puérperas	5 (26.3)
PRESENTACION CLINICA	
Febril aguda (n= 15)	
Parasitemia ^A :	
1,000- 4,999 p/ul	4 (26.7)
5,000-10,000 p/ul	6 (40.0)
>10,000 p/ul	5 (33.3)
Síntomas asociados	6 (46.71)
Anemia y/o ictericia	4 (26.7)
Actividad uterina	2 (13.3)
Disuria	2 (13.3)
Vaginitis	
Subclínica (n= 4)	
Parasitemia:	
<250 p/ul	4 (100.0)

A= Conteo estimado asumiendo un valor constante de 6,000 leucocitos ó 4×10^6 eritrocitos por microlitro de sangre, en aquellos casos en que los datos del hemograma no estaban disponibles.

De las 15 pacientes que presentaron un cuadro febril agudo, algunas se presentaron al Hospital por una variedad de complicaciones como disuria (13.3%), vaginitis (13.3%), actividad uterina (26.7%), anemia con o sin ictericia (46.7%). En los siete casos de los cuales se dispone los datos de hemograma, el hematocrito demostró valores de 21 hasta 38.4 vol%. En dos casos (13.3%), se sospechó malaria al momento del ingreso y otros dos (13.3%) fueron referidos con el diagnóstico de laboratorio desde otro centro asistencial. Del resto, 9 casos (60.0%) fueron identificados incidentalmente a través de un extendido fino realizado como parte del estudio hematológico y dos (13.3%) a través de una gota gruesa como parte del estudio del cuadro febril y/o de la anemia en la sala de internamiento. La parasitemia detectada en estos casos agudos varió desde 1,000-4,999 parásitos/microlitro de sangre (p/ul, 26.7%), 5,000 a 10,000 p/ul (40.0%) y más de 10,000 p/ul (33.3%) (Cuadro 3). De las cuatro pacientes con presentación subclínica, tres eran puérperas que fueron identificadas a través del recién nacido con malaria (transmisión congénita) internado en una sala de Pediatría y su sintomatología se reducía a cefalea y febrícula ocasional. La otra paciente se identificó a través de una gota gruesa como parte del estudio de la anemia. En los dos casos de los cuales se dispone los datos de hemograma, el hematocrito demostró valores de 12 y 29.9 vol%. En las presentaciones subclínicas, las parasitemias fueron inferiores a 250 parásitos/ul (Cuadro 3).

Del total de casos, hubo una muerte materna (5.3%) y tres muertes neonatales (15.8%). Dos neonatos fallecieron dentro de 48 horas de haberse atendido el parto en el domicilio y se desconoce la causa de la muerte. La muerte materna se presentó en una embarazada a término que ingresó con actividad uterina, febril y con diagnóstico de laboratorio de *P. vivax*, y que fue sometida a cesárea por sufrimiento fetal. La paciente falleció en el post-quirúrgico inmediato y la evaluación de una muestra de sangre post-mortem

reveló infección mixta (gametocitos de *P. falciparum* y estadíos asexuales de *P. vivax*) con una parasitemia de 0.13%. El producto de esta paciente también falleció cinco días después, con una gota gruesa negativa al primer día de vida. Otra de las pacientes presentó infección recurrente por *P. vivax* a las 19 y 29 semanas de gestación y se consideró como recaída (activación de estadío latente hepático) en vista de que la paciente no visitó ninguna área endémica en ese período.

Todas las pacientes fueron tratadas con 1500 mg de cloroquina base distribuida en 48 horas y, si no estaba contraindicado por el embarazo, con primaquina 15 mg base/día por 14 días. En 15 pacientes (78.9%) fue posible evaluar la respuesta terapéutica a la cloroquina con dos mediciones por gota gruesa (66.7%), tres mediciones (13.3%) y cuatro mediciones (20.0%), evaluando del día dos hasta el día catorce post-tratamiento siempre que fue posible. En todos los casos evaluados hubo una respuesta clínica y parasitológica buena, con descenso de la parasitemia de más del 75% de la parasitemia inicial o aclaramiento total de parásitos para el día dos post-tratamiento.

DISCUSION

En este trabajo se presentan datos sobre el comportamiento de la malaria en mujeres embarazadas y sus productos, en una zona endémica de la costa norte y en el centro de referencia más importante del país, ubicado en una zona no endémica. En la actualidad, la región donde se ubica el Hospital Atlántida, Región Sanitaria No. 6, contribuye con aproximadamente un tercio de todos los casos de malaria del país y ha informado un número creciente de casos de malaria falciparum en los últimos años.⁸ En la época en que se realizó el estudio (septiembre 1981 a febrero 1982), esa región aportó aproximadamente un sexto de los casos y era la zona sur (Región Sanitaria No. 4), la región más malárica aportando casi la mitad de todos los casos nacionales.⁵ Existe una serie de factores que pueden influir y modificar la epidemiología de la malaria en una zona geográfica determinada, e incluye factores ecológicos (por ejemplo, deforestación y su impacto en el aumento o disminución de los criaderos del vector), biológicos (por ejemplo, interacción entre especies de parásitos, adquisición de inmunidad, apareamiento de resistencia a los medicamentos antimaláricos o

a los insecticidas) y factores operacionales (por ejemplo, acceso a los servicios de salud, migraciones poblacionales, implementación de estrategias de control y prevención).⁹ En el caso de malaria en la mujer embarazada, la intensidad de la exposición al parásito a lo largo del año (interrumpida versus continua) es el factor que más influye en la presentación clínica.^{1,2}

Aunque en la costa norte de Honduras existen condiciones ecológicas que permiten actividad vectorial y transmisión de parásitos a lo largo del año, la mayor transmisión está asociada a la época lluviosa en el segundo semestre. En esta situación de transmisión mesoendémica, no hay una adquisición sólida de inmunidad y se espera que predominen las presentaciones clínicas agudas tanto en la población general como en las embarazadas.¹⁰ En el Hospital Escuela, por ser un centro especializado de referencia ubicado en una zona no endémica, los casos de malaria generalmente presentan alguna complicación que es la causa del ingreso. En este trabajo, todos los casos estudiados en el Hospital Atlántida y la mayoría de los casos del Hospital Escuela, se presentaron como ataques agudos febriles. Sin embargo, se detectaron cuatro casos de presentaciones subclínicas en el Hospital Escuela, lo cual es un hallazgo importante con relevancia operacional. La parasitemia asintomática en mujeres embarazadas se ha informado en países africanos.^{11,12} Observaciones no publicadas en el área de Tocoa, Colón (J. Alger y colaboradores), han demostrado que las infecciones asintomáticas o subclínicas en la población general, niños y adultos, no son tan infrecuentes. El mismo fenómeno se ha informado en adultos en el Brasil.¹³ La importancia de esta observación es que las actividades de control y prevención de la malaria se ejecutan en base a la demanda espontánea de los casos sintomáticos agudos y que los casos subclínicos no detectados contribuyen a la permanencia de la transmisión de la malaria en la comunidad.

En el estudio del Hospital Atlántida, se logró captar un número limitado de 34 casos. Otro factor limitante del estudio fue la selección de los controles, las cuales fueron pacientes no febriles y que, aunque pareadas por edad, edad gestacional, paridad, raza y procedencia, probablemente eran diferentes a los casos en aspectos relevantes para el análisis.¹⁴ Sin embargo, tomando en cuenta estas limitaciones, los resultados destacan el impacto negativo de la malaria en la salud de las mujeres embarazadas estu-

diadas. Aproximadamente en un tercio de los casos se identificó *P. falciparum*, lo cual coincide con una mayor proporción de esta especie en la población general en esa zona, en comparación con otras regiones del país.⁸ Por otro lado, la mayor frecuencia de *P. vivax* en este grupo de mujeres, se explica no solo por su correspondencia al parásito más prevalente en Honduras, sino también por el antecedente de malaria en la misma mujer, con o sin embarazo (Cuadro 1). En vista de que la primaquina está contraindicada en el embarazo, la persistencia de los hipnozoitos en las infecciones por *P. vivax* asegura recurrencias por activación de los parásitos en un período que puede ir desde un mes hasta varios meses después del ataque inicial (recaidas).¹⁵ En el presente estudio, el 58.8% de los casos tenía antecedente de malaria en comparación al 26.5% de los controles, una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.007$) (Cuadro 1). El hallazgo de antecedente de malaria en el mismo embarazo también se observó en un estudio de mujeres embarazadas en El Progreso, Yoro, donde se informó en el 9.1% (67/734) de las mujeres evaluadas.¹⁶

Las complicaciones maternas más frecuentemente encontradas fueron amenaza de parto prematuro y parto prematuro (29.4%) y ruptura prematura de membranas (17.6%) (Cuadro 2). Desconocemos la contribución causal de la malaria a estas complicaciones. Sin embargo, llama la atención que seis casos de amenaza de parto prematuro se resolvieron con el tratamiento antimalárico, e incluso dos casos de amenaza de aborto también se resolvieron. Ambas condiciones, parto prematuro y abortos, se han asociado a la malaria en zonas mesoendémicas.¹⁷ Otras complicaciones maternas frecuentes que se han descrito incluyen hipoglucemia y anemia.^{17,18} En nuestro estudio, anemia severa fue encontrada en tres casos y en ningún control. En vista de no contar con datos de parasitemia materna, no fue posible relacionar las complicaciones con hiperparasitemia. Sin embargo, la mayor duración de los síntomas sí se relacionó con complicaciones como ictericia. La presencia de cualquier complicación estuvo más asociada a los casos que a los controles de manera estadísticamente significativa ($p=0.000013$). Sin embargo, la importancia de esta observación está limitada por el hecho de la presencia de fiebre en los casos y ausencia de la misma en los controles. La fiebre por sí misma, independientemente de su origen, está asociada a complicaciones del embarazo.¹⁹

Aunque los productos de nuestros casos no demostraron complicaciones asociadas a la malaria materna de manera estadísticamente significativa, las complicaciones neonatales en condiciones de transmisión similares son frecuentes e incluyen bajo peso, prematuridad y anemia.^{17,18} Solamente en un producto se identificó malaria (3.3%). De manera similar, Rivera y Colaboradores, en El Progreso, encontraron una frecuencia baja (0.9%) de malaria neonatal.¹⁶ En estos casos es necesario diferenciar la malaria congénita (transmisión placentaria) de la malaria adquirida en el parto.²⁰

En el Hospital Escuela, la gran mayoría de los casos presentó infección por *P. vivax* (84.2%), el cual en esa misma o en mayor proporción prevalece en la zona centro-sur del país.⁸ En la mayoría de las pacientes con presentación febril aguda (9/15), no se estableció una sospecha clínica de malaria. Debido a que el HE está ubicado en una zona no endémica, la gran mayoría de los casos febriles atendidos en este centro hospitalario se deberán a otras causas infecciosas y por lo tanto no es recomendable realizar la investigación de malaria por el laboratorio en todos los casos febriles por su bajo rendimiento. Sin embargo, si al cuadro clínico febril, con o sin paroxismo malárico típico, se agrega una investigación epidemiológica que incluya la residencia en o visita a áreas endémicas de malaria en el último mes y/o se documenta antecedente de malaria, se puede afinar la capacidad diagnóstica y la búsqueda utilizando el laboratorio es más dirigida. Es recomendable utilizar el método de la gota gruesa, más sensible que el extendido fino, para la búsqueda de parásitos.²¹ Esto es sobre todo cierto en los casos crónicos y subclínicos, en los cuales la parasitemia es baja (Cuadro 3). En cuanto a la parasitemia detectada en los casos agudos, la mayoría (73.3%) presentó infecciones severas considerando que parasitemias superiores a 2400 p/ul y 5000 p/ul, son consideradas parasitemias altas para *P. vivax* y *P. falciparum*, respectivamente.²² Aunque no se dispone de datos hematológicos completos para cada paciente, en todos los casos en que existen los datos (9/19) se demostró algún grado de anemia, y aunque no fue posible determinar la contribución de la malaria en la producción de la misma, creemos que su contribución es importante, como ya se discutió arriba.

En las pacientes en que se evaluó la respuesta terapéutica a la cloroquina (15/19), se detectó buena respuesta clíni-

ca y parasitológica. Sin embargo, la evaluación fue incompleta. Se recomienda realizar cinco evaluaciones con gota gruesa control durante cuatro semanas, a los días 3, 7, 14, 21 y 28, para detectar casos de Resistencia Grado I Tardía, que es la que se esperaría encontrar en el país como producto de mutaciones favorecidas por niveles séricos subterapéuticos del medicamento.⁷ Con la evaluación parcial que se realizó, hasta el día 14, se podría detectar casos de Resistencia Grados II y III, que resultan de la introducción de cepas desde regiones donde existe esos grados de resistencia. Una evaluación reciente en el Hospital de Tocoa, Colón (n= 29), de niños y adultos evaluados hasta el día 28, no detectó fallas terapéuticas (Mejía JR, R Valenzuela, RJ Soto y J Alger, manuscrito en preparación).

A pesar de que en el país existe alguna información sobre el impacto clínico negativo de la malaria en las madres y sus productos,^{16,20,23} incluyendo varias tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía que se encuentran en la Biblioteca Médica, y a pesar de la existencia de información anecdótica no sistematizada, dicho conocimiento no se ve reflejado en actividades específicas de control y prevención dirigidas a este grupo en riesgo. La cloroquina no está contraindicada en el embarazo. Sin embargo, las Normas para la Prevención y Control de la Malaria²⁴ y el Manual de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer²⁵ de la Secretaría de Salud, recomiendan tratamiento supresivo en las pacientes sintomáticas utilizando 450 mg v.o. de cloroquina base cada 14 o 21 días, hasta que finalice el embarazo, y posterior al parto indican administrar el tratamiento curativo con cloroquina 1500 mg dosis total y primaquina. Además, se recomienda la quimioprofilaxis en toda embarazada procedente de áreas endémicas con cloroquina 300 mg v.o. quincenal o mensual durante todo el embarazo. Ambos esquemas utilizan dosis subterapéuticas, con las que existe el riesgo de seleccionar cepas resistentes. Por otro lado, en la práctica clínica y de salud pública en las diferentes regiones del país se observa una gran variabilidad en la aplicación de estas normas. En la realidad, son pocas las mujeres embarazadas que han sufrido un ataque malarico que tendrán la educación suficiente para adherirse a una terapéutica quincenal o mensual, con ausencia de síntomas y con un medicamento que tiene reputación de causar daño durante el embarazo.

En conclusión, se han presentado datos de malaria y embarazo de un estudio que se realizó hace casi dos décadas en el hospital regional de la zona que en la actualidad es la más malarica del país, más observaciones recientes en el Hospital Escuela, evidenciando el impacto clínico negativo de la malaria en la salud de la madre y del producto. Dentro del marco de la iniciativa "Hacer Retroceder el Paludismo", la estrategia mundial actual de control y prevención,^{26,27} se promueven las acciones dirigidas particularmente a mujeres embarazadas y a niños en riesgo de contraer malaria. La iniciativa propone crear un movimiento social que permita a los niveles locales en los países ejecutar medidas eficaces y sostenibles contra la malaria. Sería deseable que en Honduras se fortalecieran ese tipo de acciones. **Desde el punto de vista de salud pública**, es necesaria la interacción de los diferentes sectores involucrados para evaluar las normas de control y prevención e iniciar campañas educativas dirigidas a la mujer embarazada en riesgo de contraer malaria, y específicamente dirigidas a rescatar la cloroquina como uno de los medicamentos más seguros de utilizar en el embarazo. **Desde el punto de vista de la práctica clínica individual**, hacemos las siguientes recomendaciones:

1. Ante la sospecha clínica y evidencia epidemiológica de malaria en una mujer embarazada, realizar tres gotas gruesas, al menos una durante la fiebre, para eliminar la posibilidad diagnóstica de malaria, especialmente malaria falciparum.
2. Cuando se confirma el diagnóstico de malaria, administrar tratamiento curativo ambulatorio con cloroquina a las dosis recomendadas para adultos, 1500 mg de cloroquina base (siempre después de haber comido) distribuidos en 48 horas así: 600 mg v.o. dosis inicial, seguido de 450 mg v.o. a las 24 y 48 horas después de la dosis inicial. Si hay complicaciones y la paciente se debe hospitalizar, utilizar el esquema de cuatro dosis en 48 horas (600 mg v.o. dosis inicial, seguido de 300 mg v.o. a las 6, 24 y 48 horas después de la dosis inicial). Si se requiriera, considerar el uso parenteral de cloroquina, cuyas dosis son muy inferiores a las de la vía oral.
3. No se recomienda la utilización de primaquina durante el embarazo en vista de la posibilidad de producir hemólisis en los eritrocitos fetales, deficientes en la enzima G-6-P-D.
4. Ante la posibilidad de reinfección (pacientes residentes de áreas endémicas), o ante la posibilidad de

recaída por *P. vivax* (pacientes con antecedente de malaria vivax en ese embarazo o sin embarazo), considerar la posibilidad de profilaxis semanal con cloroquina base 300 mg/v.o/día hasta que finalice el embarazo.²⁸ Al finalizar el embarazo, administrar primaquina a la dosis de 15 mg/día v.o. por 14 días. Los aspectos que se deben considerar para iniciar profilaxis incluyen:

- a. Nivel educativo de la paciente para entender las explicaciones médicas.
- b. Acceso a los Servicios de Salud.
- c. Existencia de enfermedades concomitantes relacionadas o no con la malaria, por ejemplo, anemia, hipertensión arterial, diabetes.

En el mejor de los casos, a una mujer sin enfermedades concomitantes, con buen acceso a los Servicios de Salud, y con educación para entender y seguir las recomendaciones médicas, se le puede dar seguimiento a su control prenatal sin necesidad de profilaxis con cloroquina y con la recomendación de considerar la malaria como la causa de cualquier fiebre que presentara posteriormente y, por lo tanto, acudir inmediatamente al Centro de Salud más cercano para demandar una gota gruesa.

AGRADECIMIENTO. Agradecemos al Dr. Ramón Jeremías Soto, Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, y a la Dra. Guadalupe Romero, Departamento de Epidemiología, Secretaría de Salud, por la revisión crítica del manuscrito y por su asesoramiento en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Menendez C. Malaria during pregnancy: A priority area of malaria research and control. *Parasitology Today* 1995; 11: 178-183.
2. Mutabingwa TK. Malaria and Pregnancy: Epidemiology, pathophysiology and control options. *Acta Tropica* 1994; 57: 239-254.
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Situación de los Programas de Malaria en las Américas. Informe XLVI, 1998.
4. Palmer CJ, M Makler, WI Klaskala, JF Lindo, MK Baum and AL Ager. Increased prevalence of *Plasmodium falciparum* malaria in Honduras, Central America. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* 1998; 4: 40-41.
5. Fernandez RD. Malaria en el embarazo. Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, Biblioteca Médica Nacional, Tegucigalpa, Honduras, 1982.
6. Rieckmann KH. Monitoring the response of malaria infections to treatment. *Bulletin of the World Health Organization* 1990; 68: 759-60.
7. Organización Mundial de la Salud. Políticas sobre Medicamentos Antimaláricos: Necesidades de información, tratamiento de la malaria no complicada y manejo de la malaria en el embarazo. WHO/MAL/94.1070.
8. Informe anual, 1996-1999. Departamento de Enfermedades de Transmisión Vectorial, Secretaría de Salud, Honduras, 1997-2000.
9. Krogstad DJ. Malaria as a re-emerging disease. *Epidemiologic Reviews* 1996; 18: 77-89.
10. Smith NC. An immunological hypothesis to explain the enhanced susceptibility to malaria during pregnancy. *Parasitology Today* 1996; 12: 4-6.
11. Diagne N, C Rogier, B Cisse and JF Trape. Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997; 91: 166-170.
12. Watson PA [Letter]. Asymptomatic *Plasmodium falciparum* parasitaemia in pregnant women. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1998; 92: 236.
13. Andrade ALSS, CMT Martelli, RM Oliveira, JR Arias, F Zicker and L Pang. High prevalence of asymptomatic malaria in gold mining areas of Brazil. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20: 475.
14. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Métodos de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Transmisibles. OPS y Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental Dr. Arnoldo Gabaldón, Maracay, Venezuela, 1999; Vol 1, pp. 45.
15. Cogswell FB. The hypnozoite and relapse in primate malaria. *Clinical Microbiology Reviews* 1992; 5: 26-35.
16. Rivera AJ, L Landa R, JM Dubón y ME Reyes. Efecto de la malaria por *Plasmodium vivax* en la salud perinatal. *Honduras Pediátrica* 1993; XVI: 7-10.
17. Alecrim WD, FEM Espinosa and MGC Alecrim. *Plasmodium falciparum* infection in the pregnant patient. *Infectious Disease Clinics of North America* 2000; 14: 83-95.
18. Singh N, MM Shukla and VP Sharma. Epidemiology of malaria in pregnancy in India. *Bulletin WHO* 1999; 77: 567-72.
19. REF. Gineco-Obstetricia actualizada.
20. Espinoza LM y J Alger. Malaria congénita por *Plasmodium vivax*. *Honduras Pediátrica* 1999; XX: 15-19.
21. Alger J. Diagnóstico microscópico de la malaria: Gota gruesa y extendido fino. *Revista Médica Hondureña* 1999; 67: 216-218.
22. Fox E and GT Strickland. The interrelationship of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* in the Punjab. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; 83: 471-473.
23. Díaz RJ, JA Funez, JE Becerra, CE Pineda, y N Méndez. Malaria congénita. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica Hondureña* 1995; 63: 117-119.

24. Secretaría de Salud. Normas para la Prevención y Control de la Malaria. Dirección General de Salud, División de Enfermedades Transmitidas por Vectores, 1992, Anexo 5, pp. 2.
25. Secretaría de Salud. Manual de Normas y Procedimientos de Atención Integral de la Mujer. Dirección General de Riesgos Poblacionales, Departamento de Salud Materno Infantil, Unidad de Atención a la Mujer, 1999, pp. 61.
26. Alger J [Editorial]. "Hacer Retroceder el Paludismo": La Estrategia Mundial Actual de Control y Prevención. Revista Médica Hondureña 1999; 67: 128.
27. World Health Organization. Rolling back malaria. The World Health Report 1999. Making a difference. World Health Organization, pp. 49-63, 2000.
28. Abramowicz M [Editor]. Drugs for parasitic infections. The Medical Letter 1998; 40: 1-12.

AGUA Y ARENA

EN ESTE BORDE, SE
ASEGURA SURGIÓ EL
HOMBRE, POR ESO LE
TEMEMOS Y NOS FASCINA
TANTO EL MAR.

LE CONTAMOS TODO,
NUESTRAS VIRTUDES,
NUESTRAS MISERIAS Y EN
ESA SU MAJESTAD NOS
ACOGE, NOS ENTIENDE,
NOS PERDONA Y A VECES
QUISIERA LLORAR POR
NOSOTROS.

NELSON VELÁSQUEZ
(del libro *Agua y Arena, Sal y Espuma. Poemas 1999*).