

## Artículo de Revisión

# Diagnóstico y manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en fetos de gestantes provenientes de zonas endémicas para la malaria.

<sup>1</sup>Hernán Jaramillo Calderón, <sup>2</sup>Erika F. Garrido Zea.

<sup>1</sup> Interno de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud Uniremington.

<sup>2</sup> MB, MSc Biología, docente investigador Grupo de Investigaciones Biomédicas.

### RESUMEN

**Introducción:** La malaria es una enfermedad infecciosa tropical de gran impacto epidemiológico a nivel mundial; las poblaciones con mayor susceptibilidad de padecerla son los niños menores de 5 años y las gestantes, en quienes, se puede no solo comprometer la salud de la madre sino también la del producto y su desarrollo, pudiendo ocurrir diferentes desenlaces adversos entre ellos la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), incrementando sustancialmente las tasas de mortalidad materna y perinatal. Es importante establecer un diagnóstico preciso y oportuno de la RCIU en fetos de gestantes que padecen de malaria, con el fin de llevar a cabo un enfoque de seguimiento y de manejo que puedan disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Cochrane y PubMed, libros de la especialidad y consensos de sociedades científicas, relativos a los términos de: malaria during pregnancy, intrauterine growth restriction y malaria and fetal growth restriction. Se seleccionaron finalmente 42 artículos para análisis completo y crítico, que justificara la elaboración de esta revisión. **Conclusión:** esta revisión aporta elementos para establecer un alto grado de sospecha diagnóstica de malaria durante el embarazo en zonas endémicas para la malaria; además revela la necesidad de implementar protocolos de manejo específico ante la RCIU según sea la etiología; ya que estas medidas impactaran positivamente en los resultados adversos de la enfermedad, sin olvidar que lo primordial es proteger plenamente a las mujeres contra la malaria desde el comienzo del embarazo hasta el parto.

**PALABRAS CLAVE:** Malaria durante el embarazo, malaria gestacional, malaria placentaria, restricción del crecimiento intrauterino.

### INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad infecciosa tropical, causada por un protozoo intracelular del género *Plasmodium spp.* y transmitida al ser humano por un mosquito hembra del género *Anopheles*<sup>1</sup>, se estima alrededor de 212 millones de casos anuales alrededor del mundo y aproximadamente 429 mil muertes por esta

causa<sup>2</sup>. Esta enfermedad es endémica en gran parte del mundo subdesarrollado y en especial en regiones localizadas por debajo de los 1600 metros

sobre el nivel del mar; entre las áreas más afectadas en orden de frecuencia, se encuentran, África subsahariana, Asia, Oceanía y América del sur<sup>3</sup>.

En la actualidad se conocen 5 especies de *Plasmodium* que afectan al ser humano estas son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*<sup>4</sup>, siendo *P. falciparum* la especie de mayor importancia en cuestión de morbi-mortalidad y aunque se encuentra en todos los continentes, es más prevalente en África subsahariana, seguido del *P.*

*vivax*, responsable del mayor número de casos en América latina<sup>5, 6</sup>.

La transmisión del *Plasmodium spp.* se puede dar por 3 vías: vectorial, inoculación directa y por transmisión vertical<sup>7</sup>; la transmisión vectorial se da por la picadura del mosquito hembra *Anopheles*, el cual transmite esporozoitos, que corresponden a la forma infectante del parásito para el ser humano; la transmisión por inoculación directa se da por transfusión sanguínea, y la transmisión vertical, es cuando la gestante infectada se lo transmite al producto en gestación (malaria congénita)<sup>8</sup>. Los estudios de incidencia de la malaria congénita en América son casi nulos; un estudio realizado por Carmona y colaboradores mostró que la incidencia de malaria congénita en Colombia es de alrededor de un 2.7% y su pronóstico es favorable, al no evidenciarse ninguna caso de muerte neonatal por malaria<sup>9</sup>; sin embargo, es un problema que necesita mayor exploración y estudio.

El periodo de incubación de la malaria en general abarca un tiempo que va desde 10 a 14 días y cuando la enfermedad se transmite por transfusión sanguínea, el periodo de incubación puede llegar a ser de 48-72 horas<sup>3</sup>.

Los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas, son los grupos con mayor susceptibilidad de padecer malaria, específicamente en este último grupo por particularidades inmunológicas, pudiendo comprometer no solamente la salud materna sino también la del producto en gestación y su desarrollo<sup>2</sup>.

### Definiciones

La malaria durante el embarazo comprende dos entidades: malaria gestacional y malaria placentaria<sup>10</sup>. La malaria gestacional es la presencia del *Plasmodium spp.* en sangre periférica materna, acompañada de síntomas como fiebre, sudoración y escalofríos<sup>11</sup>; la malaria placentaria consiste en la presencia del parásito en la placenta o depósitos de pigmento malárico en los macrófagos placentarios<sup>12</sup>. La malaria durante el embarazo comprende un espectro de presentaciones clínicas a saber: presencia de parásitos en la placenta sin parasitemia periférica materna; parasitemia en sangre periférica materna sin infección placentaria; parasitemia positiva tanto en sangre periférica de la embarazada como en la placenta y finalmente, gestantes con parásitos en sangre periférica y/o en la placenta, pero asintomáticas<sup>13</sup>; en la figura 1 se

muestra dicho espectro de posibilidades de presentación de la malaria durante el embarazo. Lo anterior representa un reto diagnóstico, particularmente en la malaria placentaria sin parasitemia periférica, por la falta de técnicas adecuadas para su diagnóstico preparto y en el caso de las gestantes asintomáticas con parasitemia en sangre periférica, debido a la falta de sospecha clínica y un adecuado interrogatorio epidemiológico acerca de las zonas de transmisión de la malaria con las que la materna tuvo contacto en algún momento de la gestación<sup>14</sup>.

### Zonas de transmisión para la malaria

Las zonas de transmisión de la malaria se dividen en estables e inestables; las áreas de transmisión estable, son regiones de alta endemicidad caracterizadas por una mínima fluctuación de casos a lo largo del año y alta prevalencia de la enfermedad<sup>15</sup>; en dichas regiones, a pesar de presentar altos porcentajes de parasitemia, la población desarrolla una forma asintomática de la enfermedad debido a que la exposición permanente al parásito, confiere una inmunidad efectiva ante la patología<sup>16</sup>; por el contrario, las áreas de transmisión inestable son aquellas regiones donde la exposición se caracteriza por un incremento estacional, de manera que el número de casos es muy variable de año en año<sup>17</sup>; por lo tanto, la escasa exposición ante el parásito, impide la construcción de patrones inmunitarios efectivos ante la malaria; de esta forma, los pacientes desarrollan las formas sintomáticas y severas de la enfermedad, principalmente en las gestantes, en gran medida debido a la inmunomodulación propia del embarazo<sup>18</sup>.

La tasa de incidencia de malaria en Colombia ha sido fluctuante en los últimos 60 años, con promedios de 80.000 a 120.000 casos anuales, aportando el 10% de los casos de paludismo en la región americana y ocupando el 4to lugar en este continente, después de países como Venezuela 30%, Brasil 24% y Perú 19%, según datos de la OMS para el año 2016<sup>2</sup>.

### Mecanismos inmunitarios durante el embarazo

Independientemente de la endemicidad de la zona, durante el embarazo incrementa la susceptibilidad para las enfermedades infecciosas<sup>19</sup>, esto se debe gracias a la atenuación inmunológica que ocurre en el embarazo, influenciado a su vez por la elevación de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona), para mantener el normal desarrollo de la gestación hasta el término de esta<sup>20</sup>.

Esta adaptación inmunológica consiste en desviar el equilibrio fisiológico entre las citoquinas TH1/TH2, para aumentar la actividad TH2, que es mediada por citoquinas anti-inflamatorias, modulando la actividad inmune en la placenta<sup>10</sup> con el fin de garantizar el sano desarrollo fetal y evitar el rechazo del mismo antes del término de la gestación; por el contrario, el incremento de la actividad de las citoquinas TH1 de naturaleza pro-inflamatoria se relacionan con una gestación no viable<sup>21</sup>. Las citoquinas TH2 que participan en el proceso antiinflamatorio son las interleuquinas (IL-4, IL-5, IL-10), que inhiben la vía de las citoquinas (proinflamatorias) TH1 como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (INF- $\gamma$ ), IL-1, IL-2 e IL-6<sup>20</sup>; además, el aumento de los niveles de cortisol durante el embarazo que, principalmente en las primigestantes, se encarga de suprimir la respuesta inmune mediada por células TH1<sup>16</sup>.

### **Malaria y paridad**

En un estudio realizado en Gambia por McGregor y colaboradores<sup>22</sup>, se observó que el primer embarazo representa mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad malárica cuando se compara con el segundo embarazo; y este a su vez, cuando se compara con el tercer embarazo<sup>23</sup>; es decir, que a mayor grado de paridad menor será la incidencia de la enfermedad; debido a que la placenta de la primigestante tiene una insuficiente exposición contra el *Plasmodium spp.* y por ende no desarrolla una inmunidad efectiva en comparación con las multigestantes<sup>24</sup>, además, la concentración de hormonas sexuales y el cortisol, tienden a disminuir a medida que aumenta la paridad<sup>10,19,18</sup>

### **Fisiopatología de malaria placentaria**

Los eritrocitos infectados por *Plasmodium spp.*, expresan un antígeno variante en su membrana, denominado -Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1- (PfEMP1)<sup>25</sup>, que facilita la adhesión de las células infectadas a receptores de condroitín sulfato A (CSA), presentes en la placenta<sup>26</sup>; esta unión facilita el ingreso y secuestro del patógeno en el espacio intervelloso<sup>27</sup>, allí se desencadena una respuesta inmune pro-inflamatoria, mediada inicialmente por la liberación de TNF- $\alpha$  por parte de las células natural killer uterinas (NKu), que tiene un efecto quimioatrayente sobre monocitos y macrófagos para amplificar la respuesta inmunitaria TH1, en un intento por defender el contexto placentario contra la infección<sup>19</sup>.

Esta cadena de eventos, se asocia a cambios histopatológicos en la barrera feto-placentaria, evidenciándose: depósitos de fibrina en el espacio intervelloso, pérdida parcial de las vellosidades coriónicas, engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto y daño endotelial<sup>10</sup>; dichos cambios dificultan el aporte de oxígeno y nutrientes para el feto<sup>28</sup>, generando efectos adversos en el dúo madre-hijo, como: aborto, parto prematuro, anemia gestacional, pre-eclampsia, hemorragia post-parto, RCIU, BPN, malaria congénita, muerte materna y perinatal<sup>10,14,29</sup>.

Los depósitos de fibrina en el espacio intervelloso, se relacionan con isquemia y necrosis del sincitiotrofoblasto (ST)<sup>10</sup>, entre las funciones de este, se destacan la vasculo-génesis y la angiogénesis; procesos esenciales para la creación y el mantenimiento del flujo sanguíneo utero-placentario y, por lo tanto, influyen en el intercambio de oxígeno entre la madre y el feto<sup>11</sup>. Debido al daño del ST, en la placenta infectada se origina una insuficiencia vascular en la interfase materno-fetal<sup>28</sup>; este fenómeno explica la RCIU<sup>30</sup>.

### **Tratamiento de malaria gestacional**

Las gestantes con diagnóstico positivo para la infección por malaria, son un grupo de alto riesgo, por lo tanto, deben ser objeto de atención y seguimiento médico-especializado durante todo el embarazo<sup>3</sup>; cabe resaltar que el tratamiento anti-malárico en la gestante, reduce la progresión de la enfermedad hacia la severidad y en caso de malaria severa disminuye la probabilidad de muerte, por lo tanto se aconseja tratar a todas las maternas que presenten un test de gota gruesa positiva en sangre periférica<sup>31</sup>. Por otro lado, en un estudio prospectivo longitudinal realizado por Valérie Briand y colaboradores<sup>30</sup>, demostró, que en fetos con RCIU de gestantes infectadas por malaria, independientemente de la edad gestacional, el tratamiento con fármacos anti-maláricos, no generó beneficio en el curso del crecimiento fetal<sup>30,34</sup>.

El objetivo del tratamiento en las gestantes depende de la zona de transmisión para la malaria; en áreas de transmisión estable como por ejemplo África, el objetivo es la supresión de signos y síntomas (curación clínica) y en áreas de baja transmisión como latino-América, el objetivo del tratamiento debe ser supresión de signos y síntomas más la eliminación del parásito en sangre materna (curación radical) ya que rara vez se consigue la curación clínica si los parásitos no son eliminados<sup>31</sup>.

Particularmente, en el caso de malaria complicada, la finalidad del tratamiento es salvar la vida de la madre; por lo tanto, se debe administrar el tratamiento de elección indiscriminadamente del trimestre de gestación y de los efectos adversos de los medicamentos, ya que estas medidas van encaminadas a disminuir la mortalidad materna<sup>10</sup>.

En la tabla 3 se encuentran los principales esquemas de tratamiento de malaria gestacional recomendados por la OMS en aéreas de baja transmisión.

Para la administración del tratamiento, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

1. Si la malaria es o no complicada (ver tabla 2).
2. Identificar la especie de *Plasmodium*.
3. Edad gestacional, para evitar fármacos con mayor teratogenicidad en el periodo de organogénesis (primer trimestre)
4. Tolerancia del paciente para la vía oral.

Una vez que se ha brindado el manejo oportuno y adecuado a la materna con malaria, también, se debe mantener la vigilancia sobre las diferentes consecuencias de la malaria durante la gestación, como es el caso de la RCIU<sup>14,28,32</sup>

#### Restricción del crecimiento intrauterino

La etiología del RCIU es constituida por un amplio espectro de condiciones maternas, fetales y placentarias<sup>32</sup>, por ende, es difícil atribuirlo a una entidad en particular. Es importante resaltar el componente infeccioso, ya que es responsable alrededor del 5 al 10% de los casos de RCIU y, se debe principalmente a infecciones por virus y por protozoos, como el *Plasmodium spp.*, entre otros<sup>33</sup>.

El crecimiento fetal puede valorarse por medio de métodos ecográficos obstétricos estandarizados y ampliamente reconocidos, como es el caso de la fórmula y la curva de Hadlock 4<sup>35</sup>, basada en la medición del perímetro cefálico, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur fetal<sup>36</sup>; que complementada con las curvas de peso fetal expresados en percentiles para la edad gestacional, son las de mayor utilidad y recomendación a nivel internacional para evaluar el desarrollo fetal<sup>32</sup>; la ecografía, debe solicitarse en el primer y segundo trimestre de gestación por protocolo, o en su defecto al tercer trimestre en caso de ser necesario<sup>35,37</sup>.

La RCIU se define como una alteración en la cual el feto no alcanza toda su potencialidad de crecimiento establecido genéticamente<sup>33</sup>; esto, se establece objetivamente con un resultado menor del percentil 10 (<P10) en la ecografía obstétrica, y la evidencia de alteraciones en la circulación materno-fetal, a través de la ecografía Doppler<sup>35</sup>; por otro lado, un percentil menor de 3 (<P3) hace el diagnóstico de RCIU por sí solo<sup>38</sup>; en este caso, al diagnosticar la patología, el objetivo está entonces en clasificar la severidad del compromiso hipóxico del producto, por medio de la ecografía Doppler, como se especifica en la figura 1, permitiendo además, establecer el manejo indicado<sup>33</sup>.

La ecografía Doppler se encarga de establecer la velocidad del flujo sanguíneo en diferentes lechos vasculares mediante la valoración de arterias fetales y maternas<sup>39</sup>, de forma breve se mencionará los parámetros que mide la ecografía Doppler y el manejo sugerido en la tabla 4, ya que a partir de estas mediciones, es posible establecer una clasificación que habla de gravedad y que permita instaurar la conducta más adecuada<sup>40</sup>, teniendo en cuenta que en última medida, el parto es el tratamiento fundamental ante cualquier tipo de RCIU (Tipo 1 al 4)<sup>41</sup>; el momento del parto depende de la severidad del compromiso fetal siendo, en el mejor de los casos sobre la semana 37 de gestación por vía vaginal y en el peor de los casos, cesárea sobre la semana 26; dichas medidas, están encaminadas a evitar la muerte fetal intrauterina y complicaciones de la salud de la madre<sup>42</sup>.

El perfil biofísico también es un método ecográfico que determina el bienestar fetal en un embarazo de alto riesgo<sup>33</sup>; dentro de sus parámetros hay una combinación de marcadores agudos y crónicos, que al estar alterados indican la presencia de estrés fetal; según el grado de estrés y su cronicidad, se justifica entonces la inducción del parto, con el fin de evitar la muerte fetal intrauterina<sup>43</sup>.

Entre los marcadores que indican estrés fetal agudo se encuentran: movimientos fetales corporales, movimientos respiratorios, tono fetal y reactividad fetal, por el contrario, la medición del volumen del líquido amniótico es el único marcador de cronicidad<sup>44</sup>.

Algunos autores recomiendan precisar la edad gestacional al momento de realizar el diagnóstico de RCIU, con el fin de clasificar la enfermedad según su

cronicidad, en temprana (<32 semanas) o tardía ( $\geq$  32 semanas)<sup>37,42</sup>.

La RCIU temprana se asocia con alteraciones en la implantación, lo que conlleva a una elevada hipoxia fetal, requiriendo de una importante adaptación cardiovascular por parte del producto en gestación<sup>32</sup>; por el contrario la RCIU tardía, presenta ligeras deficiencias en la placentación, esto genera bajos niveles de hipoxia, requiriendo de una mínima adaptación cardiovascular por parte del feto<sup>37</sup>; en la figura 2 se evidencia con más detalle estas características y diferencias; cabe resaltar que la tasa de mortalidad perinatal en los recién nacidos con RCIU es más alta que la de los neonatos de peso adecuado para la edad gestacional, y a su vez, dicha tasa incrementa cuando el diagnóstico de RCIU es temprano<sup>42</sup>.

### Consecuencias de la RCIU

Las consecuencias de padecer RCIU, independientemente de su etiología, se pueden presentar en el periodo fetal y/neonatal<sup>35</sup>. Durante el periodo fetal son: muerte intrauterina, asfixia perinatal, prematuridad, BPN, infección congénita (en caso de etiología infecciosa) y hemorragia postparto<sup>42</sup>. Las consecuencias en el periodo neonatal son: hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, enterocolitis necrotizante y enfermedad de la membrana hialina<sup>42</sup>.

Recientemente se ha descrito la presencia de alteraciones cardiovasculares y neurológicas una vez se ha superado la etapa neonatal e incluso en la vida adulta, la hipertensión, diabetes y síndrome metabólico son los problemas cardiovasculares asociados a la RCIU; por otro lado, los trastornos neurológicos se han relacionado con un menor coeficiente intelectual, pobre rendimiento académico y problemas de comportamiento<sup>26,36</sup>. Se resalta que su pronóstico neurológico es peor mientras más temprano se haga el diagnóstico prenatal de RCIU y cuando se evidencia disminución o ausencia del flujo al final de la diástole en el Doppler de arteria umbilical<sup>40</sup>.

### CONCLUSIÓN

Ante la ausencia de síntomas clásicos de malaria durante el embarazo, hallazgos como : la exposición epidemiológica a zonas de alto riesgo para la transmisión del paludismo y la RCIU durante la gestación; permiten establecer un alto grado de sospecha diagnóstica, en este caso, la conducta más

apropiada es solicitar una gota gruesa en sangre periférica y ordenar el estudio histopatológico de la placenta post-parto, para realizar un diagnóstico de malaria placentaria y manejo oportuno del BPN; aunque el estudio post-parto de la placenta es un método inefectivo para impactar en el curso de la enfermedad, es de gran utilidad para realizar el diagnóstico certero y contribuir a la vigilancia epidemiológica en dichas zonas y manejo del recién nacido.

En la actualidad son pocos los estudios sobre el manejo obstétrico de la RCIU asociado a malaria durante el embarazo; en el contexto de RCIU se recomienda una conducta obstétrica expectante acompañado de una estrecha vigilancia por medio de la ecografía Doppler y el perfil biofísico, teniendo en cuenta, que se debe desembarazar entre la semana 26 y 37 según sea la severidad del RCIU o urgentemente en caso de estrés fetal, dichas medidas van encaminadas a evitar la muerte fetal intrauterina y complicaciones en la salud materna; por otro lado cabe resaltar que el tratamiento anti-malárico en la gestante, reduce la progresión de la enfermedad hacia la severidad y en caso de malaria severa disminuye la probabilidad de muerte, por lo tanto se aconseja tratar a todas las maternas que presenten un test de gota gruesa positiva en sangre periférica; sin olvidar que lo primordial en el contexto de malaria, es proteger plenamente a las mujeres contra el *Plasmodium spp.*, desde el comienzo del embarazo hasta el parto.

Estos hallazgos revelan la necesidad establecer un protocolo de manejo específico ante la RCIU según sea la etiología, con el fin de impactar positivamente en los resultados adversos en el dúo madre-hijo.

### REFERENCIAS

1. Du MA, Preg R, Cy NAN, et al. The placenta and malaria. Trop Med. 1997;91(7):803-810.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Paludismo 2015. 2016:32. doi:10.4135/9781452276151.n221.
3. Maldonado J, Maldonado Miranda ML, Villa Clavijo M del P. Malaria: Memorias ©. Malar Memorias. 2013:1-53. [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias\\_malaria.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias_malaria.pdf).

4. Carter KH, Singh P, Mujica OJ, et al. Malaria in the Americas: Trends from 1959 to 2011. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(2):302-316. doi:10.4269/ajtmh.14-0368.
5. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, et al. The effects of Plasmodium falciparum and P. vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(4):398-407. doi:10.4269/ajtmh.14-0368.
6. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, et al. The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 2015;526(7572):207-211. doi:10.1038/nature15535.
7. Durnez L, Mao S, Denis L, Roelants P, Sochantha T, Coosemans M. Outdoor malaria transmission in forest villages in Cambodia. *Malar J.* 2013;12:1-14. doi:10.1186/1475-2875-12-329.
8. Rial M, Checa M., Genovés J, Carreras R. Malaria y embarazo: fisiopatología y manejo. *Ginecol y Obstet Clínica.* 2009;10(3):157-164. [http://www.researchgate.net/publication/242191800\\_Malaria\\_y\\_embarazo\\_fisiopatologa\\_y\\_manejo/file/60b7d52a04b4d2184f.pdf](http://www.researchgate.net/publication/242191800_Malaria_y_embarazo_fisiopatologa_y_manejo/file/60b7d52a04b4d2184f.pdf).
9. Carmona-Fonseca J, Maestre-B A. Incidencia de las malarías gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(1):19-33. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-69549138563&partnerID=tZ0tx3y1>.
10. Fried michal duffy p. Malaria during Pregnancy. *National Inst Malar Res.* 2017:1-2. doi:10.1101/cshperspect.a025551.
11. Purizaca-Benites M. Malaria gestacional. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2010;56(7):193-201.
12. BJ B. The risks and severity of Malaria in pregnant women. *Geneva World Heal Organ.* 1991;1:1-33.
13. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, et al. The Sick Placenta—The Role of Malaria. *Placenta.* 2004;25(5):359-378. doi:10.1016/j.placenta.2003.10.019.
14. Carmona-Fonseca J, Agudelo OM, Arango EM. Asymptomatic plasmodial infection in Colombian pregnant women. *Acta Trop.* 2017;172:97-101. doi:10.1016/j.actatropica.2017.04.030.
15. Bardají A, Martínez-Espinosa FE, Arévalo-Herrera M, et al. Burden and impact of Plasmodium vivax in pregnancy: A multi-centre prospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):1-22. doi:10.1371/journal.pntd.0005606.
16. Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: Small babies, big problem. *Trends Parasitol.* 2011;27(4):168-175. doi:10.1016/j.pt.2011.01.007.
17. Pehrson C, Salanti A, Theander TG, Nielsen MA. Pre-clinical and clinical development of the first placental malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(6):613-624. doi:10.1080/14760584.2017.1322512.
18. Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. *Biomédica.* 2009;29:320-329. doi:10.7705/biomedica.v29i2.33.
19. María Vásquez A, Tobón A. Mecanismos de patogenia en la malaria por Plasmodium falciparum. *Biomédica.* 2012;32:106-120. doi:10.7705/biomedica.v32i0.447.
20. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, et al. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinat Reprod Hum.* 2011;25(1):39-45.
21. Griffin JT, Hollingsworth TD, Reyburn H, Drakeley CJ, Riley EM, Ghani AC. Gradual acquisition of immunity to severe malaria with increasing exposure. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2015;282(1801):20142657-20142657. doi:10.1098/rspb.2014.2657.
22. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa: its incidence and relationship to still birth, birth weight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:232-244. doi:10.1016/0035-9203(83)90081-0.

23. Arango f grajales julian. Restriccion del crecimiento intrauterino. CCAP. 9(5):5-14. Condes. 2014;25(6):958-963. doi:10.1016/S0716-8640(14)70644-3.
24. Ian A. McGregor. Epidemiology, Malaria and Pregnancy. *El Am J Trop Med Hyg.* 33(4):517-525.
25. Sampaio NG, Eriksson EM, Schofield L. Plasmodium falciparum PfEMP1 modulates monocyte/macrophage transcription factor activation and cytokine and chemokine responses. *Infect Immun.* 2018;86(1). doi:10.1128/IAI.00447-17.
26. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, et al. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog.* 2016;12(8):1-26. doi:10.1371/journal.ppat.1005831.
27. Boeuf P, Aitken EH, Chandrasiri U, et al. Plasmodium falciparum Malaria Elicits Inflammatory Responses that Dysregulate Placental Amino Acid Transport. *PLoS Pathog.* 2013;9(2). doi:10.1371/journal.ppat.1003153.
28. Kidima WB. Syncytiotrophoblast Functions and Fetal Growth Restriction during Placental Malaria: Updates and Implication for Future Interventions. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/451735.
29. Cottrell G, Moussiliou A, Luty AJF, et al. Submicroscopic plasmodium falciparum infections are associated with maternal anemia, premature births, and low birth weight. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1481-1488. doi:10.1093/cid/civ122.
30. Briand V, Saal J, Ghafari C, et al. Fetal Growth Restriction Is Associated With Malaria in Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study in Benin. *J Infect Dis.* 2016;214(3):417-425. doi:10.1093/infdis/jiw158.
31. OMS. Guidelines For the treatment of malaria. OMS. 2015;3.
32. Eduardo Sepúlveda S, Fátima Crispi B, Andrés Pons G, Eduard Gratacos S. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Médica Clínica Las*
33. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restriccion del crecimiento intrauterino: una aproximacion al diagnostico, seguimiento y manejo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(6):493-502. doi:10.4067/S0717-75262015000600010.
34. Schmiegelow C, Minja D, Oesterholt M, et al. Malaria and Fetal Growth Alterations in the 3rd Trimester of Pregnancy: A Longitudinal Ultrasound Study. *PLoS One.* 2013;8(1):18-20. doi:10.1371/journal.pone.0053794.
35. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud C. Guías de Práctica Clínica Para La Prevención , Detección Temprana Y Tratamiento de Las Complicaciones Del Embarazo , Parto O Puerperio.; 2013.
36. Rahmat T, Caradeux J. Longitudinal Assessment of Abdominal Circumference versus Estimated Fetal Weight in the Detection of Late Fetal Growth Restriction. 2018:1-8. doi:10.1159/000485889.
37. Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, et al. The TRUFFLE study; fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;(12134567896101112131014715). doi:10.1002/uog.17361.
38. Sanín-Blair JE, Díaz JG, Ramírez J, et al. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso Colombiano. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(3):247-261.
39. Griffin JB, Lokomba V, Landis SH, et al. Plasmodium falciparum parasitaemia in the first half of pregnancy, uterine and umbilical artery blood flow, and foetal growth: a longitudinal Doppler ultrasound study. *Malar J.* 2012;11(1):319. doi:10.1186/1475-2875-11-319.
40. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*

2012;206(4):300-308.

doi:10.1016/j.ajog.2012.01.022.

41. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592.

42. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9.

43. Cunningham gary. *Williams Obstetric* 23a Edicion.; 2010.

44. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):635-643. doi:10.1007/s00404-017-4460-3.

**Tabla1. Posibles presentaciones de la malaria durante el embarazo**

RESULTADOS				
<b>Tipo de infección</b>  <b>Prueba Diagnostica</b>	Malaria Gestacional *GGSPM	(+)	(+)	(-)
	Malaria Placentaria GGSPLA	(+)	(-)	(+)

\*GGSPM (Gota gruesa en sangre periférica materna)

GGSPLA (Gota gruesa en sangre placentaria)

**Tabla 2. Criterios de severidad para malaria**

CRITERIOS CLINICOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO
Alteración en la conciencia o coma que no resuelve.	Hemoglobinuria
Postración o debilidad generalizada que hace necesaria la ayuda para caminar o sentarse.	Anemia grave (Hb < 7g/dl)
Incapacidad de alimentarse	Hipoglicemia (glucosa en sangre < 60 mg/dl)
Dificultad para respirar	Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/l)
Más de un episodio de convulsión en 24 horas.	Daño renal (creatinina > 1.5 mg/dl)
Shock circulatorio, presión sistólica < 80 mmHg	Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/l)
Edema pulmonar (radiológico)	Hiperparasitemia (> 2 %/100000 µl)
Sangrado anormal espontaneo	
Ictericia clínica con evidencia de otro órgano vital comprometido	

Tomado y adaptado de signos de peligro en el paciente con malaria <sup>17</sup>.

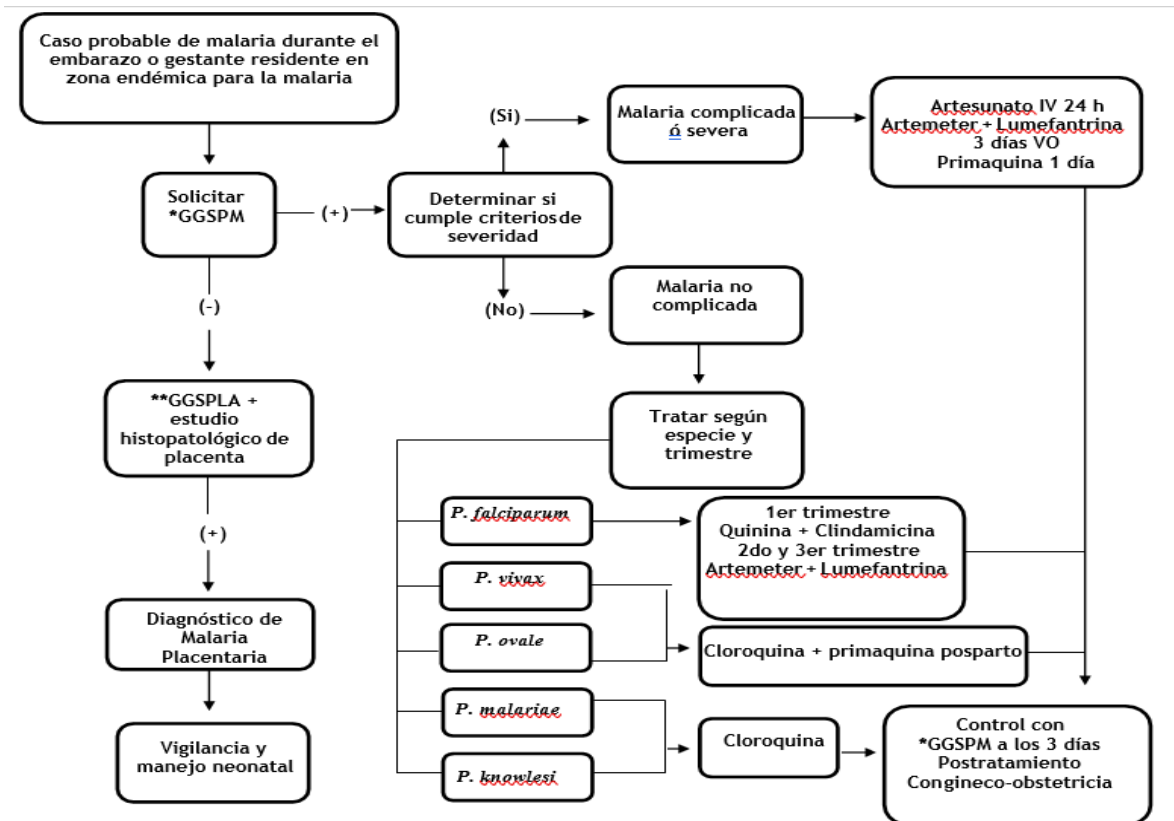


**Tabla 3. Tratamiento farmacológico de elección para gestantes en zonas de baja trasmisión para la Malaria.**

	<b><i>P. falciparum</i> No Complicado</b>
<b>Primer trimestre</b>	Quinina + Clindamicina 10 mg/kg cada 12 horas por 7 días
<b>Segundo y tercer trimestre</b>	Artemeter (5-24 mg/kg) + Lumefantrine (29-144 mg/kg) por 3-5 días
<b>Malaria Complicada</b>	
Artesunato 2.4 mg/kg/dosis IV o IM por 24 horas, posteriormente inicar vía oral con Artemeter (5-24 mg/kg) + Lumefantrine (29-144 mg/kg) por 3-5 días. Agregar dosis de Primaquina en areas de baja trasmisión	
<b><i>P. vivax</i> / <i>P. Ovale</i></b>	
Cloroquina 10 mg/kg por 2 días, luego 5 mg/kg por 3 días	
<b>Post- parto</b>	
Primaquina 0.25 – 0.5 mg/kg por 14 días	
<b><i>P. knowlesi</i> / <i>P. malariae</i></b>	
Cloroquina 10 mg/kg por 2 días, luego 5 mg/kg por 3 días	

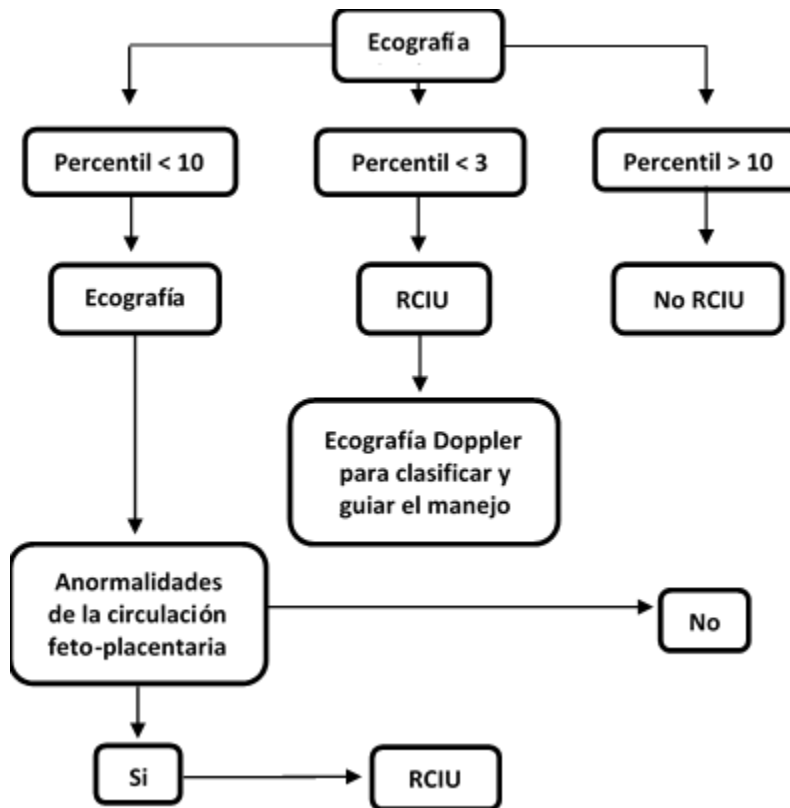
Tomado y adaptado de WHO. Guidelines for the treatment of malaria 3<sup>rd</sup> ed. 2015<sup>31</sup>

**Figura 1. Algoritmo de pesquisa y manejo en gestantes residentes en zonas endémicas para la malaria.**



\*Gota gruesa en sangre periférica materna

\*\*Gota gruesa en sangre placentaria |

**Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la restricción del crecimiento intrauterino por ultrasonografía.**

En resumen, se pueden identificar 2 tipos de grupos:

1. Pequeño para la edad Gestacional (normal), cuando el percentil es  $> 10$  o está entre 3 y 10 con un estudio de ultrasonografía Doppler normal.
2. RCIU, cuando la curva de crecimiento está por debajo del percentil 3 o está en 3 y 10 con estudio de ultrasonografía Doppler anormal.

**Tabla 4. Clasificación y conducta frente a la restricción del crecimiento intrauterino por ecografía Doppler.**

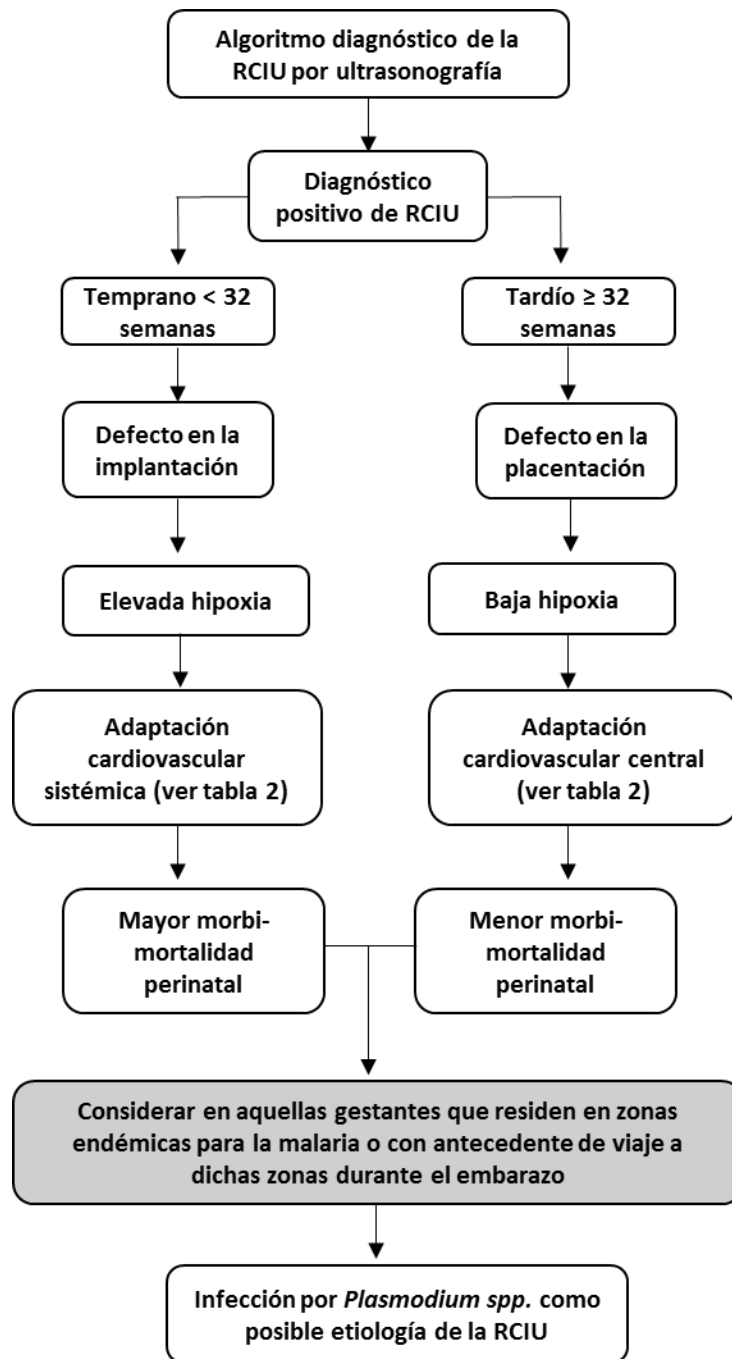
TIPO	PARAMETROS	MANEJO SUGERIDO
TIPO I ‡	Peso fetal estimado <P3 Índice cerebroplacentario (ICP) <P5. Arteria umbilical (AU)>P95. Índice de pulsatilidad (IP) de arteria uterina (AUt) >P95.	Evaluar cada semana con ecografía doppler y perfil biofísico. Inducción del parto en la semana 37.
TIPO II ‡	Flujo diastólico ausente en AU en dos ocasiones sobre 50% de los ciclos en las dos arterias Flujo diastólico reverso en Itsmo Aórtico	Evaluar cada 72 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre semana 34.
TIPO III ‡	Flujo diastólico reverso en AU IP Ductus venoso (DV) > p95	Evaluar cada 48 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre la semana 30.
TIPO IV ‡	Variabilidad ausente sin medicación sedante que lo explique y/o desaceleraciones espontáneas Flujo diastólico reverso en DV	Evaluar cada 24 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre la semana 26

‡ Adaptación cardiovascular central

‡ Adaptación cardiovascular sistémica

**Adaptado de Francesc Figueras Eduard Gratacós<sup>41</sup> y Laura Pimiento<sup>33</sup>.**

Figura 3. Clasificación y características de la RCIU según el momento del diagnóstico



Basado en Eduardo Sepúlveda<sup>32</sup> y Luciano Marcondes<sup>42</sup>.