



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Epidemiología de malaria durante el embarazo en Urabá, Colombia, 2005-2009: una construcción biosocial.**

**Juan Gabriel Piñeros Jiménez**

Universidad Nacional de Colombia  
Doctorado Interfacultades en Salud Pública  
Bogotá, Colombia  
2011



# **Epidemiología de malaria durante el embarazo en Urabá, Colombia, 2005-2009: una construcción biosocial.**

**Juan Gabriel Piñeros Jiménez**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
Doctor en Salud Pública

Director:  
PhD Fernando Pío de la Hoz  
Codirectora:  
MSc Silvia Blair Trujillo

Universidad Nacional de Colombia  
Doctorado Interfacultades en Salud Pública  
Bogotá, Colombia  
2011





A Vesna y Salomé; mi inspiración, mi motivo y mi impulso

A Victoria y Victor, por ser el apoyo y consuelo de mi lucha cotidiana

A mi "*Tío Pacheco*" por ser mi ejemplo de amor y humildad

A la memoria de mi "*Tia Aura*" por sus enseñanzas y cuidados

AL



# Agradecimientos

A mis tutores: los doctores Fernando Pío de la Hoz y Silvia Blair Trujillo.

A mis profesores: los doctores Saúl Franco, Mario Esteban Hernández y Jaime Breilh Paz y Miño por sus contribuciones durante mi proceso de formación doctoral.

A los integrantes del Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia. Especialmente a aquellos que participaron de esta investigación en el proceso de diseño y análisis de resultados: Luis Gonzalo Álvarez, Alberto Tobón y Germán Campuzano Zuluaga.

A la doctora Margarita Arboleda Naranjo y la bacterióloga Alexandra Ríos por su acompañamiento durante el proceso de formulación de este proyecto y por su fundamental participación en el trabajo de campo.

A los médicos: Sonia Carrero, Gloria Murillo, Luis Eduardo Pérez y Carmencita Portilla por su participación en el trabajo de campo del estudio.

A mis compañeros de la tercera cohorte del Doctorado Interfacultades de Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia: Chantal Aristizabal, Marcela Arrivillaga, Janeth Carrillo, Pablo Enrique Chaparro, Jaime Collazos, Mónica Lopera, Jovana Ocampo, José Gilberto Orozco y Lina Maria Sánchez, por su compañía y solidaridad desinteresada.

A mis compañeros de la Universidad Andina Simón Bolívar sede Quito por su apoyo, colaboración y hospitalidad durante mi pasantía en Ecuador. Especialmente a: Germán Rodas, Raúl Mideros Morales, José Laso, Hernán Peralta, Ylonka Tilleria y María Luisa Espinoza.

A mis compañeros del programa de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores del Hospital Francisco Valderrama del municipio de Turbo, por su constancia inquebrantable a pesar de las circunstancias. Especialmente al señor Libardo Echavarría.

A mis amigos: Carlos Paniagua, Paulina Gutiérrez, Catalina Latorre, Juan Camilo Jaramillo, Javier Sierra, Yesid Cuesta, Pedro Pablo Torres, Oscar Julián González y Ana Cristina Gómez, por estar siempre con paciencia y humor.

A la señora Teodolinda Sánchez, secretaria del Doctorado Interfacultades de Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia por todo su ayuda y colaboración.

A las mujeres de la región de Urabá que participaron de la investigación y la hicieron real y

sus familias.

*A las instituciones que de alguna forma hicieron posible este trabajo:*

Al Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia, por haber facilitado la plataforma investigativa económica y administrativa que permitieron la realización de mi tesis y de mi pasantía internacional.

Al Instituto de Medicina Tropical Antonio Roldán Betancur-Universidad CES por la cofinanciación de la investigación, el apoyo logístico y por brindarme siempre un espacio para trabajar en Urabá.

A la Dirección Seccional de Salud de Antioquia por la cofinanciación de la investigación y el apoyo con recurso humano.

A los hospitales ESE Francisco Valderrama del municipio de Turbo, ESE San Sebastian de Urabá de Necolcí, ESE Francisco Luís Jiménez Martínez de Carepa y la ESE Antonio Roldán Betancur de Apartado por permitirme desarrollar la investigación en sus instalaciones, y abrirme un espacio para el contacto con las maternas durante el control prenatal y el parto.

Al Programa de Doctorado Interfacultades en Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia, por el apoyo académico y administrativa durante el proceso y la cofinanciación de la pasantía.

Al Programa Nacional de Salud de Colciencias, por la financiación del proyecto de investigación, en el marco de los cuales realicé mi trabajo de grado (contrato RC-1115-2004).

Al Área de Salud de La Universidad Andina Simon Bolívar sede Quito por haber permitido mi estadía y haberme ayudado a comprender una visión alternativa de la salud pública y del proceso salud-enfermedad.

Al Programa de Doctorados Nacionales de Colciencias 2008, por el otorgamiento de la beca de doctorado.



## Resumen

Malaria es una de las enfermedades con mayor impacto sobre la salud materna, sin embargo en las zonas endémicas de Colombia se desconoce su epidemiología. Con el objetivo de estudiar la epidemiología de malaria durante el embarazo en tres municipios de Urabá antioqueño, se diseñó un estudio descriptivo prospectivo longitudinal con mujeres que asistieron al control prenatal y salas de parto de los hospitales locales. Para identificar aspectos socioeconómicos asociados con este evento se anidó un diseño de casos y controles.

Se encontró una frecuencia de 10,4% para infección materna por *Plasmodium spp.*, de 6,4% para infección placentaria y de 4,3% para malaria congénita entre los hijos de madres maláricas. El 10,2% de las infecciones maternas fueron afebriles el día del diagnóstico y 13,3% se clasificaron como graves. Aborto (OR: 4,45, IC95%: 1,54-12,83), mortinatos (OR: 4,50, IC95%: 1,54-12,83), retardo del crecimiento intrauterino (OR: 2,01, IC95%: 1,24-3,26) y baja longitud al nacimiento (OR: 2,54, IC95%: 1,08-5,97) se identificaron como impactos producidos por malaria. Antecedente de malaria el año previo (OR: 10,8; IC95%: 7,3-16,0), residir en zona malárica menos de 10 años (OR: 1,7; IC95%: 1,1-2,4) y gravidez mayor a cero (OR: 1,5, IC95%: 1,0-2,2) fueron los factores de riesgo de infección materna. Los factores socioeconómicos que se asociaron con malaria fueron: lugar de residencia en la serranía (OR: 3,1; IC95%: 1,5 – 6,8), algún familiar agricultor (OR: 2,6; IC95%: 1,3-5,3), cuerpos de agua en el peridomicilio (OR: 4,6; IC95%: 2,3-8,9), vegetación en el peridomicilio (OR: 2,9; IC95%: 1,5-5,7), agua para consumo de río o quebrada (OR: 7,7; IC95%: 1,8-33,9), cocinar con leña (OR: 3,7; IC95%: 1,9-7,1), manejo inadecuado de basuras (OR: 2,0; IC95%: 1,1-3,9) y usar vela para alumbrarse (OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,7). El modelo multivariado biosocial fue el mejor modelo explicativo de la infección materna.

En este estudio destacan la alta frecuencia de malaria en la embarazada; el espectro clínico de la infección que abarca desde infección asintomática hasta enfermedad grave; la focalización de los impactos de malaria en los neonatos y el curso del embarazo y la identificación de aspectos maternos y socioeconómicos asociados a la enfermedad que determinan una exposición diferencial de la gestante a la infección.

**Palabras claves:** malaria, embarazo, transmisión inestable, epidemiología, factores de riesgo, aspectos socioeconómicos, hallazgos clínicos.

## Abstract

Malaria is one of the diseases with a very high impact on maternal health. In Colombian endemic regions the epidemiology of malaria in pregnant women is unknown. In order to study the epidemiology of malaria during pregnancy a prospective longitudinal descriptive study was conducted in pregnant women who attended in prenatal control and delivery rooms of local hospitals. To identify the socioeconomic aspects associated to infection a case control study was nested.

Infections by *Plasmodium spp.* were detected in 10.4% of pregnant women, 6.4% of placentas and 4.3% of neonates of infected mothers. 10.2% of maternal infections were afebrile on diagnoses day and 13.3% were classified as severe malaria. Abortion (OR: 4.45, 95% CI: 1.54-12.83), stillbirth (OR: 4.50, 95% CI: 1.54-12.83), intrauterine growth retardation (OR: 2.01, 95% CI: 1.24-3.26) and low birth length (OR: 2.54, 95% CI: 1.08-5.97) were detected as impacts for maternal infection. History of malaria in last year (OR: 10.6, 95% CI: 7.3-16.0), to reside in endemic area less than ten years (OR: 1.7, 95% CI: 1.1-2.4), and pregnancy history greater than zero (OR: 1.5, 95% CI: 1.0-2.2) were identified as risk factors of malaria. The risk associated with these factors had a greater magnitude in the third trimester of pregnancy. Socioeconomic factors associated with malaria in pregnancy were: residence site localized in mountains (OR: 3.1, 95% CI: 1.5 - 6.8), a farmer as a family member (OR: 2.6, 95% CI: 1.3-5.3), bodies of water around the home (OR: 4.6, 95% CI: 2.3-8.9), vegetation around the home (OR: 2.9, 95% CI: 1.5-5.7), source of drinking water being a river or a creek (OR: 7.7, 95% CI: 1.8-33.9), cooking with wood (OR: 3.7, 95% CI: 1.9-7.1), improper handling of garbage (OR: 2.0, 95% CI: 1.1-3.9), and using candle light for illumination (OR: 2.7, 95% CI: 1.1-6.7). The best multivariate epidemiological model explicative of maternal infection was the biosocial kind.

The highlights of this study were: the high frequency of malaria in pregnancy, the breadth of the clinical spectrum including asymptomatic infections and severe disease, the focalization of malaria impacts in neonates and pregnancy outcomes and the identification of maternal and socioeconomic aspects related to the disease that determine differential exposure of pregnant women to infection.

**Key words:** malaria, pregnancy, unstable transmission, epidemiology, risk factors, socioeconomic aspects, clinical findings

# Contenido

Resumen.....	X
Abstract.....	XI
Listado de tablas.....	XV
Lista de figuras.....	XVII
Glosario de términos.....	XVIII
Lista de abreviaturas.....	XXI
Introducción.....	23
<b>1. Capítulo 1: Magnitud de malaria en el embarazo en Urabá.....</b>	<b>30</b>
<b>1.1 Introducción.....</b>	<b>30</b>
<b>1.2 Materiales y métodos.....</b>	<b>31</b>
1.2.1 Tipo y diseño de estudio general.....	31
1.2.2 Características del área de estudio: región de Urabá.....	31
1.2.3 Definiciones de caso.....	34
1.2.4 Aspectos metodológicos.....	34
<b>1.3 Resultados.....</b>	<b>38</b>
1.3.1 Características generales de las gestantes ingresadas, sus controles prenatales y partos.....	38
1.3.2 Morbilidad y mortalidad de malaria durante el embarazo.....	40
<b>1.4 Discusión.....</b>	<b>42</b>
<b>2. Capítulo 2: Características clínicas de la malaria en el embarazo.....</b>	<b>48</b>
<b>2.1 Introducción.....</b>	<b>48</b>
<b>2.2 Materiales y métodos.....</b>	<b>49</b>
2.2.1 Diseño del estudio clínico.....	49
2.2.2 Definiciones de caso.....	49
2.2.3 Aspectos metodológicos.....	50
<b>2.3 Resultados.....</b>	<b>51</b>
2.3.1 Manifestaciones clínicas de la MDE.....	52
2.3.2 Hallazgos de laboratorio en las gestantes con malaria.....	53
2.3.3 Malaria grave durante el embarazo.....	54
2.3.4 Síndromes clínicos de MDE.....	56
<b>2.4 Discusión.....</b>	<b>56</b>
2.4.1 Hallazgos del examen físico en el momento del diagnóstico.....	56
2.4.2 Malaria grave durante el embarazo.....	57
<b>3. Capítulo 3: Factores de riesgo y de sobrevida asociados a MDE.....</b>	<b>63</b>
<b>3.1 Introducción.....</b>	<b>63</b>



<b>3.2 Materiales y métodos.....</b>	<b>63</b>
3.2.1 Hipótesis de estudio.....	64
3.2.2 Aspectos metodológicos.....	64
<b>3.3 Resultados.....</b>	<b>65</b>
3.3.1 Análisis bivariado de factores de riesgo de MDE.....	65
3.3.2 Análisis multivariados de factores de riesgo.....	67
3.3.3 Sobrevida de MDE.....	70
<b>3.4 Discusión.....</b>	<b>75</b>
3.4.1 Aspectos maternos asociados a malaria y su comportamiento por trimestres ...	75
<b>4. Capítulo 4: Impactos de MDE en la materna, el embarazo y el neonato.....</b>	<b>81</b>
<b>4.1 Introducción.....</b>	<b>81</b>
<b>4.2 Materiales y métodos:.....</b>	<b>82</b>
4.2.1 Aspectos metodológicos.....	82
<b>4.3 Resultados.....</b>	<b>85</b>
4.3.1 Impactos de malaria sobre la gestante, el curso del embarazo.....	86
4.3.2 Impactos de malaria sobre el recién nacido.....	89
<b>4.4 Discusión.....</b>	<b>92</b>
4.4.1 Anemia materna.....	93
4.4.2 Parto pretérmino.....	94
4.4.3 Abortos y mortinatos.....	95
4.4.4 Alteraciones antropométricas del recién nacido y retardo del crecimiento intrauterino.....	96
4.4.5 Malaria congénita.....	98
<b>5. Capítulo 5: Aspectos socioeconómicos asociados a MDE en Urabá.....</b>	<b>102</b>
<b>5.1 Introducción:.....</b>	<b>102</b>
<b>5.2 Materiales y métodos.....</b>	<b>103</b>
5.2.1 Diseño anidado.....	103
5.2.2 Características socioeconómicas generales del área de estudio.....	103
5.2.3 Definiciones.....	104
5.2.4 Hipótesis de estudio.....	105
5.2.5 Aspectos metodológicos.....	105
<b>5.3 Resultados.....</b>	<b>106</b>
5.3.1 Características sociodemográficas generales.....	106
5.3.2 Características de trabajo e ingreso.....	107
5.3.3 Características de la vivienda y el peridomicilio.....	108
5.3.4 Calidad de los servicios básicos.....	109
5.3.5 Medidas de prevención de malaria en la vivienda.....	110
5.3.6 Necesidades básicas insatisfechas y MDE.....	110
<b>5.4 Discusión.....</b>	<b>111</b>
5.4.1 Características sociales de las gestantes y MDE.....	111
5.4.2 Lugar de residencia y MDE.....	113
5.4.3 Trabajo y MDE.....	114
5.4.4 Pobreza y MDE.....	115
5.4.5 Vivienda, servicios básicos y MDE.....	116
<b>6. Capítulo 6: Modelos explicativos de MDE en Urabá.....</b>	<b>119</b>
<b>6.1 Introducción:.....</b>	<b>119</b>
<b>6.2 Materiales y métodos.....</b>	<b>120</b>

6.2.1 Aspectos metodológicos .....	120
<b>6.3 Resultados .....</b>	<b>121</b>
6.3.1 Modelo multivariado, aspectos socioeconómicos .....	121
6.3.2 Modelo multivariado, aspectos biomédicos .....	122
6.3.3 Modelo multivariado, aspectos biosocial .....	123
<b>6.4 Discusión.....</b>	<b>124</b>
<b>7. Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>127</b>
7.1 Conclusiones .....	127
7.2 Recomendaciones .....	128
<b>A. Anexo: Resumen estudios de malaria en el embarazo. ....</b>	<b>131</b>
<b>B. Anexo: Tamaños de muestras para estimar frecuencias y potencia estadística de la análisis de asociación.....</b>	<b>138</b>
<b>C. Anexo: Consentimiento informado.....</b>	<b>143</b>
<b>D. Anexo: Formularios y encuestas .....</b>	<b>146</b>
<b>E. Anexo: Variables estudiadas.....</b>	<b>156</b>
<b>F. Anexo: Resultados complementarios .....</b>	<b>160</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>164</b>

## Listado de tablas

Tabla 1-1: Zonas y municipios de la región de Urabá.....	31
Tabla 1-2: Nacimientos anuales en la región de Urabá por municipios .....	33
Tabla 1-3: Morbilidad por malaria en la región de Urabá, IPA x 1000 habitantes.....	34
Tabla 1-4: Características generales de las maternas y el CPN .....	39
Tabla 1-5: Distribución porcentual de algunas características de los controles prenatales y los partos .....	39
Tabla 2-1: Criterios de complicaciones por malaria .....	49
Tabla 2-2: Signos de peligro de malaria adaptados a gestantes .....	50
Tabla 2-3: Características generales de las 220 gestantes con malaria en Urabá.....	52
Tabla 2-4: Resultados de laboratorio clínico en las gestantes con malaria .....	53
Tabla 2-5: Frecuencia de complicaciones en las gestantes con malaria.....	54
Tabla 2-6: Signos de peligro en las gestantes con malaria .....	55
Tabla 2-7: Síndromes clínicos de los casos de MDE por especie de <i>Plasmodium spp.</i> .....	56
Tabla 3-1: Características maternas asociadas a MDE, análisis continuo.....	65
Tabla 3-2: Factores de riesgo asociados con MDE en Urabá .....	65
Tabla 3-3: Modelo multivariado de MDE en Urabá .....	67
Tabla 3-4: Modelo multivariado de infección materna por <i>P. vivax</i> en Urabá .....	68
Tabla 3-5: Modelo multivariado de infección materna por <i>P. falciparum</i> .....	69
Tabla 3-6: Promedio de tiempo sin MDE y porcentaje de gestantes sin malaria a las 40 semanas.....	70
Tabla 3-7: Comportamiento del riesgo de algunos aspectos maternos en función del trimestre .....	72
Tabla 4-1: Test de APGAR para la valoración del neonato .....	83
Tabla 4-2: Test de Capurro.....	83
Tabla 4-3: Características generales de las gestantes con y sin evaluación en el momento del parto .....	86
Tabla 4-4: Impactos de MDE en las gestantes, el curso del embarazo y el neonato, análisis continuo .....	87
Tabla 4-5: Impactos de malaria según la especie de <i>Plasmodium spp.</i> , análisis continuo .....	87
Tabla 4-6: Impactos de malaria en la materna, el embarazo y el neonato, análisis categórico.....	88
Tabla 4-7: Impactos de malaria según la especie de <i>Plasmodium spp.</i> .....	88
Tabla 5-1: Características socioeconómicas de la región de Urabá por municipio, 2008 .....	104
Tabla 5-2: Estimación de riesgo para MDE en relación a características sociodemográficas ..	107
Tabla 5-3: Estimación de riesgo para MDE en relación a la actividad económica y el ingreso .....	108

Tabla 5-4: Estimación de riesgo para MDE en relación a las características de la vivienda y el peridomicilio.....	109
Tabla 5-5: Estimación de riesgo para MDE en relación a la calidad de los servicios básicos.....	109
Tabla 5-5: Estimación de riesgo para MDE en relación a la calidad de los servicios básicos.....	110
Tabla 5-6: Estimación de riesgo para MDE en relación a NBI.....	110
Título 6-1: Valores de p de la prueba de Kendall tau_b de las variables socioeconómicas estudiadas .....	121
Tabla 6-2: Modelo multivariado de MDE con variables socioeconómicas .....	122
Tabla 6-3: Modelo multivariado de MDE con variables biomédicas.....	123
Tabla 6-4: Modelo multivariado de MDE, coeficientes de regresión de variables maternas y socioeconómicas .....	123

## Lista de figuras

Grafica 1-1: Ubicación geográfica de los municipios de estudio.....	32
Gráfica 1-2: Distribución de la población de la región de Urabá según la edad.....	32
Gráfica 1-3: Distribución porcentual de la población de la región de Urabá según grupos étnico.....	33
Gráfica 1-4: Flujograma de ingreso de gestantes al estudio descriptivo longitudinal .....	38
Gráfica 1-5: Tasa de incidencia instantánea del diagnostico del primer evento de malaria en la gestación .....	41
Gráfica 2-1: Ingreso de gestantes al estudio clínico y toma de muestras .....	51
Gráfica 3-1: Curvas de sobrevida sin MDE por categorías.....	71
Gráfica 3-2: Tasa de incidencia instantánea para MDE según estatutos de adolescencia .....	72
Gráfica 3-3: Tasa de incidencia instantánea para MDE según tiempo de residencia en ZM.....	73
Gráfica 3-4: Tasa de incidencia instantánea para MDE según gravidez .....	73
Gráfica 3-5: Tasa de incidencia instantánea para MDE según calidad del control prenatal.....	74
Gráfica 3-6: Tasa de incidencia instantánea para MDE según antecedente de malaria.....	74
Gráfica 4-1: Datos de evaluación de impactos de malaria en el embarazo .....	86
Gráfica 5-1: Región de Urabá, relación relieve-ecosistemas y procesos agroindustriales .....	103
Gráfico 5-2: Conformación grupos de estudio .....	106
Gráfica 6-1: Proceso epidemiológico de MDE en Urabá .....	125

## Glosario de términos

### Biomédicos

**Aborto:** pérdida del embrión antes de la semana 22 de gestación o un producto con peso menor a 500 gramos (WHO, 2000a).

**Anemia materna:** cifra de hemoglobina inferior a 11 g/dL (WHO, 2001).

**Anemia materna grave:** cifra de hemoglobina inferior a 7g/dL (WHO, 2000a).

**Baja longitud al nacer:** neonato a término con longitud menor a 45 centímetros (González-Cossio, 1998).

**Bajo perímetro cefálico al nacer:** neonato a término con perímetro cefálico menor a 32 centímetros (Tircona, 2008).

**Bajo peso al nacer:** neonato a término con peso menor a 2500 gramos (WHO, 2000a).

**Embarazo:** mujer con amenorrea y prueba de embarazo positiva, confirmado por la auscultación de latidos cardíacos fetales o el hallazgo de embrión o feto en ecografía obstetricia (Agudelo-Jaramillo, 2008)

**Infección materna afebril por Plasmodium:** presencia de *Plasmodium spp.* en sangre periférica materna con ausencia de fiebre (Brabin, 1983).

**Infección placentaria por Plasmodium:** presencia de parásitos sólo en la placenta, o al menos, depósitos de hemozoina en leucocitos placentarios y/o en la matriz extracelular placentaria (Brabin, 1983).

**Malaria congénita:** infección del neonato por *Plasmodium spp.* demostrada por presencia de parásitos en cordón umbilical o en sangre periférica neonatal en el parto o en los primeros 21 días de vida extrauterina, con o sin síntomas o signos de enfermedad (palidez, irritabilidad, con o sin fiebre, entre otros) (Henry, 1983).

**Malaria en la embarazada:** presencia de *Plasmodium spp.* en sangre periférica materna acompañada de síntomas de enfermedad como fiebre, escalofrío, cefalea, sudoración y otros (Brabin, 1983).

**Malaria grave en el embarazo:** presencia de complicaciones maláricas en las maternas según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2000b).

**Mortinato:** muerte del feto luego de la semana 22 de gestación y antes del parto (WHO, 2000a).

**Parto pretérmino:** nacimiento ocurrido después de la semana 22 y antes de la semana 37 de edad gestacional (WHO, 2000a).

**Recaída:** reaparición de la parasitemia de *P. vivax* o *P. ovale* debido a la reactivación de hipnozoitos en el hígado, que puede ocurrir desde el 17 post tratamiento hasta los trece meses (Bruce-Chwatt, 1980).

**Recurrencia:** Reaparición de la parasitemia de *Plasmodium spp.* después 28 días de haber iniciado el tratamiento antimalárico (Bruce-Chwatt, 1980).

**Recrudescencia:** Reaparición de la parasitemia de *Plasmodium spp.* en los primeros 28 días luego del inicio del tratamiento antimalárico (Bruce-Chwatt, 1980).

**Retardo del crecimiento intrauterino:** peso para la edad gestacional por debajo del percentil 10 según las curvas antropométricas neonatales (González, 2004).

**Signo de peligro de malaria:** hallazgos clínicos que indican gravedad o que tienen utilidad para el pronóstico de complicación o muerte. En el paciente con malaria los signos clínicos o parasitológicos pueden reconocerse durante la fase aguda de la enfermedad y son indicadores del inicio de una complicación. Entre estos se incluyen cambios neurológicos, alteraciones del patrón respiratorio, vómito y diarrea persistentes, ictericia, sangrados espontáneos, orina oscura, llenado capilar lento y palidez intensa (WHO, 1986).

#### **Socio-económicos:**

**Adolescente:** etapa que va entre los 11 y 19 años, considerándose dos fases, la adolescencia temprana 12 a 14 años y la adolescencia tardía 15 a 19 años (WHO, 2002).

**Condiciones de vida:** condiciones materiales en las cuales el individuo desarrolla la cotidianidad, determinadas por la dinámica social y mediadas por el proceso de reproducción social (Breilh, 1986).

**Familia extensa:** o consanguínea; se compone de más de una unidad nuclear, se extiende mas allá de dos generaciones y esta basada en los vínculos de sangre de una gran cantidad de personas, incluyendo a los padres, niños, abuelos, tíos, tías, sobrinos, primos y demás (Laslet, 1972).

**Familia nuclear:** es la unidad familiar básica que se compone de esposo (padre), esposa (madre) e hijos. Estos últimos pueden ser la descendencia biológica de la pareja o miembros adoptados por la familia (Laslet, 1972).

**Familia monoparental:** es aquella familia que se constituye por uno de los padres y sus hijos (Laslet, 1972).

**Línea de pobreza:** es el nivel de ingreso mínimo necesario para adquirir un adecuado estándar de vida. Según el Banco Mundial el umbral de pobreza se define como un ingreso diario menor a 2 USD (World Bank,1996).

**Línea de miseria:** límite del estado más severo de pobreza. Cuando las personas no pueden satisfacer varias de las necesidades básicas para vivir como alimento, agua potable, techo, sanidad, y cuidado de la salud. Para determinar la población afectada por la pobreza extrema, el Banco Mundial la define como personas viviendo con menos de 1 USD al día (World Bank, 1996).

**Necesidades básicas insatisfechas:** método directo para identificar carencias materiales críticas en una población y caracterizar la pobreza. Usualmente utiliza indicadores relacionados con cuatro áreas de necesidades básicas de las personas (vivienda, servicios sanitarios, educación básica e ingreso mínimo) (Feres, 2001).

**Posición social:** “lugar” o “estrato” social de un individuo dentro de la sociedad en la que vive. Se deriva de un contexto social concreto. Está en función de la red de seguridad social, la educación, el trabajo o formas de ganarse la vida, del cual se derivan el nivel de ingresos, la productividad y el acceso a recursos (Diderichsen, 2001).

**Régimen Contributivo de Salud:** subsistema de aseguramiento en salud creado en Colombia que se financia con las contribuciones de los trabajadores y empleadores. Las entidades prestadoras del servicio son las EPS, a través de la administración de las IPS (Instituciones Prestadoras de Salud) (Republica de Colombia, 1993).

**Régimen Subsidiado de Salud:** subsistema de salud creado en Colombia para beneficiar a las personas que no tienen capacidad de pago; consiste en subsidiarles la prestación de los servicios en salud. El servicio es prestado por las ARS (Administradoras del Régimen Subsidiado), cuya administración está a cargo del Estado a través de los tributos recogidos. Este modelo funciona a través de las transferencias de la Nación a los municipios, dónde el 60% de estos recursos debe dedicarse a los problemas de salud de la población más vulnerable (Republica de Colombia, 1993).



## Lista de abreviaturas

ALT: alanino-aminotransferasa  
APP: amenaza de parto pretérmino  
BLN: baja Longitud al nacer  
BPN: bajo Peso al Nacer  
BPcN: bajo perímetro cefálico al nacer  
BUN: *blood urea nitrógeno*, nitrógeno ureico  
CAP: estudio de Conocimientos actitudes y prácticas  
CPN: control Prenatal  
IC: intervalo de confianza  
IRA: insuficiencia renal aguda  
MC: malaria Congénita  
MDE: malaria durante el embarazo  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OPS: Organización Panamericana de la Salud  
OR: *odds ratio* o razón de disparidad  
RAP: riesgo atribuible poblacional  
RCIU: retardo del Crecimiento intrauterino  
RR: riesgo relativo  
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto  
SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud  
SMLV: salario mínimo legal vigente  
SP: sulfadoxina/pirimetamina  
TPI: tratamientos preventivos intermitentes  
USD: *United State Dollar*  
VIH: virus de inmunodeficiencia humana



# Introducción

La salud de madres, recién nacidos y niños son prioridades de la agenda mundial y son expresiones del grado de equidad de un país, por este motivo, en los ámbitos internacional y nacional asegurarla y mejorarla se han constituido en líneas estratégicas para la formulación de políticas públicas y programas. Los Objetivos 3, 4 y 5 de las Metas del Milenio de las Naciones Unidas establecieron como prioridades: promocionar la igualdad entre géneros y la autonomía de la mujer, reducir en dos terceras partes la mortalidad infantil, y mejorar la salud de las madres disminuyendo la razón de mortalidad materna en tres cuartas partes para el año 2015 (United Nations, 2010). En 2003, la política colombiana de salud sexual y reproductiva estableció como meta: garantizar a las mujeres una maternidad segura, para lo cual la investigación en este campo fue considerada prioritaria (Gobierno de Colombia, 2003).

Los eventos adversos del embarazo y el parto están entre las principales causas de discapacidad y muerte de mujeres en edad reproductiva. Cerca de 40% de las embarazadas presentan alguna enfermedad y según la Organización de Naciones Unidas, alrededor de 536000 mueren (WHO, 2007). La mala calidad del control prenatal (CPN) y de la atención del parto explican 30 a 40% de la mortalidad infantil. Mientras, la morbilidad materna en el embarazo, parto y puerperio se asocian con 8 millones de muertes neonatales y mortinatos ocurridos en el mundo cada año y al menos el 20% de la carga de enfermedad en los menores de 5 años (Lawn, 2005; Lule 2005).

Aspectos sociales, económicos, culturales y eco-epidemiológicos se asocian con el desarrollo del binomio materno-fetal. Malaria afecta anualmente entre 300 y 500 millones de personas y ocasiona entre 1 y 3 millones de muertes alrededor del mundo, principalmente menores de cinco años y embarazadas (Snow, 2005). El último reporte de OMS estimó que para 2006 hubo 247 millones de casos de malaria y cerca de un millón de muertos, entre 3300 millones de personas en riesgo (WHO, 2009). Por esta razón ha sido considerada la enfermedad parasitaria con mayor impacto sobre la salud y el bienestar de las poblaciones.

En 2007 ocurrieron 125,2 millones de embarazos en las regiones donde existía transmisión autóctona de *P. falciparum* y *P. vivax* (Dellicour, 2010), de los cuales aproximadamente 24 millones enfermaron (Steketee, 2001). Las gestantes son más susceptibles a agentes infecciosos intracelulares debido a la modulación que el sistema inmune realiza para tolerar los tejidos fetales y placentarios (Okoko, 2003; Rogerson, 2007), por lo cual los casos de malaria son más frecuentes en embarazadas que en las no embarazadas y presentan parasitemias más altas. En 2009, Nnaji y colaboradores publicaron los resultados de un estudio de casos y controles pareados realizados en Nigeria, el cual reportó una prevalencia de malaria 2,5 veces mayor y una densidad parasitaria 2,6 veces superior en las gestantes que en las no gestantes (Nnaji, 2009).

Poco se ha estudiado la epidemiología y clínica de MDE en regiones con riesgo de transmisión medio o bajo y con mayor prevalencia de casos por *Plasmodium vivax*. La séptima revisión técnica sobre malaria en el embarazo de OMS reconoció este hecho y propuso como prioridades para investigación (Greenwood, 2007): 1) estimar la carga de MDE en estas regiones; 2) describir las infecciones por *P. vivax*, las infecciones mixtas y durante el primer trimestre del embarazo; 3) estudiar la eficacia a los antimaláricos en las embarazadas y el manejo de terapéutico del caso; 4) estudiar el impacto económico de MDE y la costo-efectividad de las medidas de prevención; y 5) estudiar las políticas de salud y las estrategias para integrar los programas de control de malaria y de salud sexual y reproductiva.

A MDE se le han atribuido fracciones poblacionales de 3-15% de anemia materna, 8-14% de bajo peso al nacer (BPN), y 3-8% de mortalidad infantil ocurridas en zonas de alta endemia. Entre 75000 a 200000 muertes infantiles ocurridas en África anualmente, así como una tasa de mortalidad perinatal de 25 a 80 por 1000 nacidos vivos se han asociado a esta infección en el embarazo (Steketee, 2001; van Geertruyden, 2004). En las gestantes la presentación clínica de malaria es diferente y más grave. En ellas se ha estimado un riesgo tres veces mayor de complicaciones como: malaria cerebral, hipoglicemia, síndrome de dificultad respiratoria y anemia hemolítica (Menéndez, 2007; WHO, 2000).

Sin embargo, la carga de paludismo en el embarazo no es visible en muchos países. Usualmente los programas de salud reproductiva no incluyen el control de malaria entre sus objetivos. En India un artículo reveló que el desconocimiento de la magnitud de malaria en la gestante se debía a que el sistema de información omitía del reporte datos variables como sexo, edad y estado de gravidez (Sharma, 2009). En Colombia, una investigación del Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia reveló que el sistema de vigilancia en salud pública sólo detecta el 6% de los casos de MDE (Arismendi, 2008).

Los aspectos epidemiológicos y maternos que se han relacionado habitualmente con MDE son: las características de endemia y transmisión de la zona maláricas (ZM), la edad materna, el número de embarazos previos y la presencia de otras enfermedades en la gestante. Los dos primeros han sido reconocidos como determinantes de inmunidad frente a *Plasmodium spp.* a lo largo de la vida, y la gravidez se ha relacionado con inmunidad específica a los fenotipos de *P. falciparum* que infectan la placenta y que se consigue en la primera y segunda gestación. Por su parte, las co-morbilidades de las embarazadas se han asociado con la capacidad de producir una respuesta inmunológica adecuada para enfrentar la infección. La combinación de estos aspectos explican los perfiles epidemiológico de la MDE y sus características clínicas (HVIID, 2004).

En zonas de medio y bajo riesgo de transmisión (menos de 10 casos por cada 1000 habitantes expuestos al año) y con transmisión inestable o estacional (menos de 1 picadura infectiva por año), como Colombia, las gestantes inician el embarazo con inmunidad nula o muy baja contra *Plasmodium spp.* debido a su escaso e irregular reto frente a este parásito (Rogerson, 2007). Aquí las gestantes presentan con mayor frecuencia enfermedad palúdica y sufren complicaciones como malaria cerebral y síndrome de dificultad respiratoria, muerte, abortos, mortinatos e infección congénita (Desai, 2007; Newman, 2003). Primigrávidas tienen mayor frecuencia de infección placentaria que las gestantes con más de un embarazo (Nosten, 2004), y las mujeres con una edad menor de 20 años tienen mayor riesgo de malaria y de complicaciones (Steketee, 1996a).

Mujeres VIH positivas y las desnutridas crónicas reportan mayor probabilidad de enfermar durante la gestación. Se ha comprobado que ellas pierden la capacidad de construir inmunidad asociada a la gravidez contra *P. falciparum*, por lo cual, la enfermedad se presenta con características clínicas similares entre las primí y multigrávidas. Coinfección por VIH aumenta la probabilidad de infección placentaria en zonas de bajo riesgo, malaria grave en zonas de alto riesgo, y complicaciones maternas y neonatales como: anemia, bajo peso al nacer (BPN), retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad en cualquier zonas sin importar su nivel de endemia (Mount, 2004; Steketee, 1996b; van Eijk, 2001; van Eijk, 2003).

Especie de *Plasmodium spp.* es un determinante biomédico claro de la clínica y los impactos de malaria. Esto ha ampliamente establecido en gestantes infectadas por *P. falciparum*. Sin embargo, para *P. vivax* el conocimiento es insuficiente para comprender la epidemiología de la infección y su clínica (Greenwood, 2007; Nosten 2004). En teoría se considera que las infecciones por esta especie cursan con un cuadro clínico más benigno donde complicaciones son raras y que produce pocas alteraciones placentarias (depósitos de pigmento malárico). Además, se reconoce como responsable de recaídas maláricas y se admite mayor probabilidad de infecciones sanguíneas prolongadas y de eventos adversos como anemia gestacional y BPN (McGready, 2004; Nosten, 1999).

En cuanto a los aspectos sociales, económicos y culturales asociados a MDE, estos han sido mucho menos estudiados y el énfasis se ha enfocado en determinar el acceso y adherencia al tratamiento y estrategias preventiva (Ribera, 2007). Poco se han estudiado su relación con la distribución, frecuencia y gravedad de la enfermedad. Una búsqueda realizada en marzo de 2010 en las bases electrónicas Pubmed, Medline y Bireme, y los sistemas de bibliotecas de 5 universidades colombianas (Universidad Nacional, Universidad de Antioquia, Universidad del Valle, Universidad Industrial de Santander y Universidad de los Andes), usando como palabras claves: malaria (malaria), aspectos sociales (social aspects), aspectos económicos (economics aspects) aspectos culturales (cultural aspects), epidemiología (epidemiology) y Colombia (Colombia) encontró 17 investigaciones, ninguna en gestantes.

Según Breman y colaboradores, 58% de los casos de malaria se presentan en las personas más pobres del planeta, quienes además reciben la peor atención sanitaria y sufren los mayores impactos de la enfermedad de acuerdo a los años perdidos por discapacidad (Breman, 2004). Se considera que las mujeres son quienes más sufren los impactos de malaria, debido a que en los territorios endémicos existen profundos procesos de inequidad de género que limitan su acceso a bienes y servicios necesarios para la vida social, tales como: salud, educación, trabajo remunerado, tierra, servicios financieros y participación política y social. Dado su rol preponderantemente doméstico, las mujeres trabajan más arduamente, comen menos y tienen pocos servicios sociales que los soporten; por lo cual son más susceptibles a sufrir enfermedades infecciosas y nutricionales (World Bank, 2000).

La pobreza es un determinante clave de la salud, siendo al mismo tiempo causa y consecuencia de los problemas sanitarios. En 2005, Worrall y colaboradores se preguntaron si malaria era evidentemente una enfermedad de la pobreza. Encontraron entre sus hallazgos que el acceso al tratamiento y medidas de control frente estaba influido por el nivel de socioeconómico de los individuos y sus familias, aumentando la vulnerabilidad a malaria de los más pobres (Worrall, 2005), que en 70% son mujeres (Buvenic, 1996).

En el escenario social latinoamericano, se ha observado que sobre la mujer convergen la pobreza, el despojo y la triple inequidad de género, clase social y etnia; todo lo cual la ubica en mayor desventaja y la hace, en teoría, más susceptible a enfermedades como la malaria (Breilh, 1999).

En algunos países de la región se ha reportado que las desempleadas, con menor nivel educativo y menor acceso a servicios de salud tienen mayor frecuencia mortalidad materna (Rendón, 1995). En Cuba, los municipios donde las personas tienen menor acceso a agua potable y alcantarillado, hay viviendas de peor calidad, menos médicos por 1000 habitantes y las mujeres acceden menos trabajo estable; presentaron mayores tasas de mortalidad infantil y materna, y mayor frecuencia de BPN (Batista-Moliner, 2001).

Resultados similares se han reportado en países endémicas para malaria. En Camerún por ejemplo, se encontró que la carga de morbilidad en las maternas se presentaba desproporcionadamente a lo largo de la escala socioeconómica y se concentraba en las mujeres de clase baja. Un exceso de morbilidad fue observado en las gestantes sin empleo, que residían en barrios pobres y habitaban casas sin servicios de agua potable y alcantarillado (Kutae, 1997).

Ingreso familiar, nivel de escolaridad y tipo de familia (familia nuclear, monoparental o extensa) se han asociados con el perfil epidemiológico de las gestantes y la posibilidad de malaria. En 2005, Filmer y colaboradores encontraron que el bajo ingreso familiar en África sub-sahariana se asoció con mayor prevalencia de fiebre, posiblemente, de origen palúdico (Filmer, 2005). En 2003, una revisión sistemática de la literatura reportó que las mujeres cuyas familias tenían menor ingreso económico presentaron mayor riesgo de iniciar el embarazo con deficiencias nutricionales y sufrir anemia gestacional grave; como consecuencia sus hijos tuvieron mayor prevalencia de BPN y desnutrición durante la infancia (Steketee, 2003).

Un nivel escolar alto se ha asociado con mayor búsqueda de cuidado médico, mejores prácticas de alimentación y mayor reconocimiento de problemas del embarazo (Ikeako, 2006). Shah y colaboradores asociaron este aspecto con mayor probabilidad de mortalidad perinatal (Shah, 2000), mientras Filmer y colaboradores lo hicieron con mayor riesgo de malaria (Filmer, 2005). La familia uniparental se ha reconocido como factor de riesgo para embarazo adolescente y violencia de género, y la familia nuclear se asociado con menor probabilidad de embarazos indeseados y de actitudes negativas frente al embarazo, la gestante y su hijo (Stephenson, 2006).

En Colombia, la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2005 reveló que 12% de las gestantes de zonas rurales, 26% con bajo o ningún nivel educativo y 16% con ingresos inferiores a un salario mínimo legal vigente (SMLV) no tuvieron atención del embarazo, mientras que 23%, 33% y 28% de cada uno de estos respectivos grupos no tuvieron atención institucional del parto (PROFAMILIA, 2005). Según Carrillo, la alta tasa de mortalidad materna en el país (104,9 por 100,000 nacidos vivos) está relacionada con la pobre garantía del derecho a la salud por parte del Estado, que se refleja en bajas coberturas de seguridad social en salud de gestantes vulnerables, como las adolescentes, que retrasa el acceso a CPN y la atención del parto (Carrillo, 2007).

Todo lo anterior demuestra la complejidad de los procesos de salud-enfermedad en gestantes en relación a la infección palúdica. En la gestante se conjuga una doble situación: por una

parte la susceptibilidad aumentada asociada a la inmunidad, que se suma a la exposición diferencial determinada por las condiciones socioeconómicas en las que vive.

El estudio epidemiológico de MDE se ha caracterizado por marcado énfasis en buscar relaciones de causalidad de los aspectos biomédicos, poco se han explorado los aspectos socioeconómicos de las gestantes y sus familias asociados a este evento. En Colombia se desconocen características fundamentales de la enfermedad, indispensables para diseñar programas de intervención y políticas de salud pública necesarias para su control, como: magnitud de la enfermedad, su clínica, sus complicaciones sobre la materna, el curso del embarazo, el feto y el neonato, y los aspectos maternos y socioeconómicos a los que se asocia.

Por estas razones se diseñó un estudio epidemiológico de tipo descriptivo prospectivo longitudinal cuyo objetivo general fue: Estudiar la epidemiología de malaria durante el embarazo en una zona endémica de Colombia a partir algunos aspectos explicativos biomédicos y sociales.

Para cumplir este objetivo se conformó una cohorte de gestantes representativa de la población de gestantes en general de la región de Urabá antioqueño, que consultaron a los programas de CPN, los servicios de obstetricia y los puesto de diagnóstico de malaria de los hospitales locales de tres municipios de la región. Estas gestantes fueron seguidas y evaluadas clínica y parasitológicamente en cada CPN y el parto. Así mismo se evaluaron sus placenta y sus hijos. Para identificar los aspectos socioeconómicos asociados a la infección materna se anidó un diseño de casos y controles. En este manuscrito se presentan y discuten los resultados más significativos. Para una mayor claridad el texto se ha dividido en 6 capítulos además de las conclusiones.

En el capítulo 1, magnitud de malaria durante el embarazo en Urabá, se reporta las frecuencias de malaria en embarazadas, infección placentaria y muertes maternas asociadas a la infección. Estos hallazgos son discutidos en relación a los resultados de otros estudios realizados en Latinoamérica y otras regiones con características de endemia y transmisión similares. Un énfasis particular se hace en relación a la especie parasitaria identificada y en como la relación hospedero-parasito de cada especie ésta puede explicar los resultados.

El capítulo 2, se centra en la descripción clínica y de laboratorio de los casos de MDE. Los casos son clasificados de acuerdo a los criterios de OMS en malaria aguda no complicada y malaria grave, se establece el perfil de complicaciones observado en las gestantes y su relación con la especie parasitaria. Por último se indaga la frecuencia de signos de peligro de malaria y su relación con complicaciones específicas en la gestante.

Los factores de riesgo y de sobrevida de MDE se reportan en el capítulo 3. Con base en las gestantes ingresadas y seguidas en la cohorte se identifican los aspectos biomédicos relacionados con la infección en general y por especie parasitaria, así como el comportamiento de estos factores en relación al tiempo de gestación.

En el capítulo 4 se exploran los impactos de malaria en la gestante, el curso del embarazo, el feto y el neonato identificados para la región de Urabá. Se presenta la frecuencia de malaria congénita entre neonatos de madres que fueron diagnosticadas con malaria y se describen estos casos.

Los aspectos socioeconómicos de las gestantes y sus familias que se asociaron a malaria en el embarazo se presentan en el capítulo 5. Aspectos sociales de trabajo, ingreso, de características de la vivienda, el acceso a servicios básicos y medidas de protección de malaria son estudiados en relación con infección por *Plasmodium spp.* en la materna.

Para finalizar en el capítulo 6 se determinan algunos modelos epidemiológicos explicativos de malaria en el embarazo los cuales incluyeron variables biomédicas y sociales. Se comparan modelos construidos a partir de variables de distinta naturaleza y se establece aquel explica mejor la enfermedad.

Es pertinente añadir, que este es el primer estudio epidemiológico de MDE realizado en Colombia y uno de los pocos de la región de la Américas de esta magnitud y complejidad. Sus aportes al conocimiento son importantes y diversos, siendo este un primer aporte importante para entender la epidemiología de este evento y diseñar intervención en salud pública.





# 1. Capítulo 1: Magnitud de malaria en el embarazo en Urabá.

## Resumen

La magnitud de malaria en el embarazo en las regiones endémicas de Colombia es desconocida. Para cuantificar la morbilidad por MDE, se diseñó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo, el cual ingresó siguió clínica y parasitológicamente gestantes que asistieron a los hospitales locales de los municipios Carepa, Turbo y Necoclí. En este capítulo se presentan los datos correspondientes a la frecuencia de la infección materna y placentaria por las distintas especies de *Plasmodium spp.* Así mismo se estableció la tasa de mortalidad materna asociada a malaria.

## 1.1 Introducción

Se estima que 50% de la población de Américas viven en zonas con transmisión de malaria, y están en riesgo de sufrir la enfermedad. Anualmente entre 1 a 1.2 millones de casos de malaria se presentan en la región (WHO, 2008). Así mismo, que de los 16 millones de embarazo que ocurren anualmente en la región, 4,3 se presentan en las zonas donde se transmite alguna especie de plasmodio (Dellicour, 2010).

Sin embargo, el estudio de MDE ha sido muy escaso en la región. Una búsqueda de literatura realizada en las bases electrónicas Pubmed y Lilacs en abril de 2011, con palabras claves: embarazo (pregnancy), malaria o paludismo (malaria), *Plasmodium*, Latinoamérica (Latinamerica), los nombres de cada país de la región y sus combinaciones, encontró 34 publicaciones. Quince reportes de casos de MDE y/o malaria congénita, once estudios descriptivos y ocho descripciones de series de casos (Anexo A).

La revisión de cinco estudios de base hospitalaria reportaron una mediana de 3,8% (rango: 0,21-33,2%) para la frecuencia de infección malárica en gestante (definida como gota gruesa positiva durante el CPN o el parto), sin importar la gravidez previa (Carles, 1998; Espinoza, 2005; Márquez-Herrera, 2002; Ramal-Asayag, 2008; Vargas, 2002). Mientras, estudios de base comunitaria revelaron una mediana de prevalencia de 8,1% (rango: 6,6%-27,4%) (Gómez, 2009; Parekh, 2007). *P. vivax* fue la especie en más del 80% de los casos.

En Colombia hay reporte de 40 casos de maternas hospitalizadas por malaria en el Bajo Cauca antioqueño (García, 1996); una investigación de malaria congénita (MC) realizada en Turbo, en la cual se diagnosticó malaria en 9 % de las gestantes que asistieron al hospital local (Franco-Agudelo, 1985); y un estudio descriptivo retrospectivo que calculó una incidencia de 4,1 casos de MDE por 100 nacidos vivos para Urabá (Arismendi, 2008).

Con los objetivos de: 1) cuantificar la morbi-mortalidad por MDE y 2) estimar la frecuencia de infección placentaria por *Plasmodium spp.*, se diseñó un estudio epidemiológico de base hospitalaria en el que a partir de sendas muestras representativas de las gestantes de la población general estableció la magnitud de esta infección en la región de Urabá, Colombia.

## 1.2 Materiales y métodos

### 1.2.1 Tipo y diseño de estudio general

Se diseñó un estudio prospectivo longitudinal de base hospitalaria en el que se observó una cohorte de gestantes que asistieron al CPN y los servicios de obstetricia de 3 hospitales de la región de Urabá.

### 1.2.2 Características del área de estudio: región de Urabá

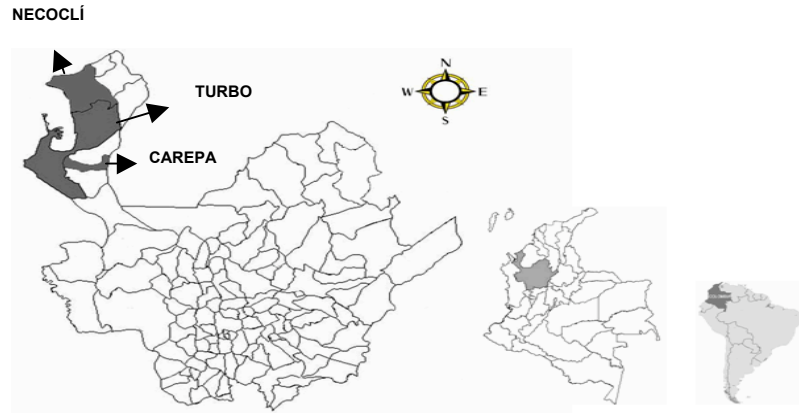
El estudio se realizó en la región de Urabá del departamento de Antioquia; en el extremo noroccidental de Colombia en límites con Panamá, en medio de la selva húmeda del Darién. Con una extensión de 11871 Km<sup>2</sup>, tiene una temperatura promedio de 28°C, una precipitación anual entre 2750 y 5250 mm<sup>3</sup> y una humedad relativa del 85%. Reúne 11 municipios distribuidos en tres zonas geográficas: Norte, Centro y Medio Atrato (Tabla 1-1 y Gráfica 1-1 ) (Instituto Geográfico Agustín Codazzi, 2007).

**Tabla 1-1: Zonas y municipios de la región de Urabá**

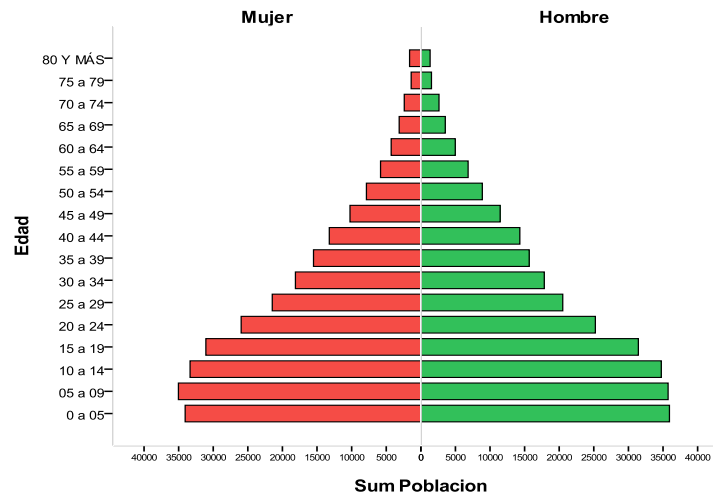
Región	Zona	Municipio
URABÁ	Norte	Arboletes
		Necolcí
		San Juan de Urabá
		San Pedro de Urabá
	Centro	Apartado
		Carepa
		Chigorodó
		Mutatá
	Medio Atrato	Turbo
		Murindó
		Vigía del Fuerte

Fuente Antioquia. Características geográficas, Instituto Geográfico Agustín Codazzi, 2007

El paisaje de Urabá es producto de un largo y complejo proceso de intervención humana. La serranía de Abibe, los planos de inundación del río Atrato, los manglares y los ecosistemas marinos y costeros de la cuenca del Caribe, han sido transformados por asentamientos rurales y urbanos de pobladores indígenas, afroamericanos y mestizos que están insertos en economías ligadas a actividades agrícolas como el monocultivo del banano y plátano y la ganadería extensiva.

**Gráfica 1-1: Ubicación geográfica de los municipios de estudio**

Según el censo de 2005, allí se localiza 8,96% (509409 de 5682276) de los habitantes del departamento de Antioquia distribuido en 107330 viviendas y 116033 hogares. El 49,2% son de género femenino. El 59,0% de la población son menores de 25 años con una pirámide poblacional de tipo progresiva (Gráfica 1-2). El 56,4% (287247) reside en los cascos urbanos de los distintos municipios (DANE, 2005).

**Gráfica 1-2: Distribución de la población de la región de Urabá según la edad**

De 1999-2007 se reportaron en la región 11127 nacimientos anuales en promedio de crecimiento de 2,5% (porcentaje mínimo de -11,9% y porcentaje máximo 13,9%) (Tabla 1-2) (Gobernación de Antioquia-PLANEACIÓN, 2008).

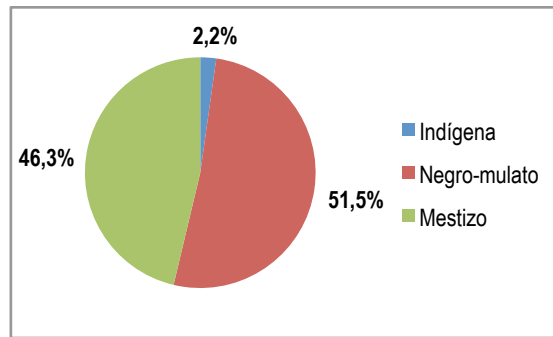
**Tabla 1-2: Nacimientos anuales en la región de Urabá por municipios**

REGIÓN MUNICIPIOS	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<b>URABÁ</b>	<b>9379</b>	<b>10898</b>	<b>10618</b>	<b>10042</b>	<b>11100</b>	<b>12115</b>	<b>12144</b>	<b>12105</b>	<b>11745</b>	<b>10340</b>
Apartadó	2747	3168	2940	2778	2948	3096	2992	3011	2863	2593
Arboletes	595	582	595	576	665	762	676	538	445	262
Carepa	826	1015	1014	912	987	1031	1036	1014	1004	891
Chigorodó	1221	1518	1430	1077	1419	1589	1618	1570	1513	1451
Murindó	6	31	78	53	40	45	38	23	44	55
Mutatá	163	314	149	179	208	227	174	231	211	504
Necoclí	482	342	586	678	761	812	857	1014	997	886
San Juan de Urabá	212	287	278	299	327	423	388	316	435	217
San Pedro de Urabá	518	554	619	602	747	744	766	645	589	534
Turbo	2588	3006	2851	2827	2934	3302	3500	3614	3545	2899
Vigía del Fuerte	21	81	78	61	64	84	99	129	99	48
Sin información de municipio	252	266	282	277	252	251	174	209	257	448

Gobernación de Antioquia, Departamento Administrativo de Planeación, Anuario estadístico de Antioquia, 2008

Los grupos étnicos predominantes en la región son los autodenominados como negros y mulatos (grupos raizal, palenquero y afrocolombiano), seguidos por los mestizos y los grupos indígenas (Gráfica 1-3).

**Gráfica 1-3: Distribución porcentual de la población de la región de Urabá según grupos étnico.**



De 2000 a 2007 se presentaron en promedio 19513 casos anuales de malaria (rango de valores de 10365 a 30429), y para una tasa de incidencia anual promedio de 41,4 casos/1000 habitantes (rango de valores de 23,9 a 65,7 casos/1000 habitantes) (Tabla 1-3). El 76,4% fueron infecciones por *P. vivax*, 23,5% por *P. falciparum* y 0,5% infecciones mixtas. (Gobernación de Antioquia-DSSA, 2008).

La muestra para este estudio se obtuvo en los municipios Carepa (Latitud: 7° 45' 12" N; Longitud: 76° 39' 21" O), Turbo (Latitud: 8° 05' 42" N; Longitud: 76° 44' 23" O), y Necoclí (Latitud: 8° 25' 39" N; Longitud: 76° 46' 58" O) (Gráfica 1-1). Estos municipios se seleccionaron con base al número de nacimientos anuales (3 de los 5 municipios con mayor promedio de nacimientos anuales), el IPA (incidencia promedio mayor a 50 casos por 1000 habitantes) y las facilidades logísticas que ofrecían: 1) se habían realizado investigaciones

previas en los hospitales locales; 2) estaban implementando programas de salud como Mejoramiento Alimentario y Nutricional de Antioquia-MANA, Atención Integral de Enfermedades Prevalentes de la Infancia-AEIPi y Plan de Choque Para la Reducción de la Mortalidad Materna en Antioquia; y 3) estaban comunicados entre si por vía terrestre y con el hospital regional, localizado en el municipio de Apartado, lo cual facilitaba el transporte de muestras, la remisión y seguimiento de pacientes a un nivel de atención superior.

**Tabla 1-3: Morbilidad por malaria en la región de Urabá, Índice Parasitario Anual por 1000 habitantes**

REGIÓN Municipio	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>URABÁ</b>	34,2	63,1	65,7	39,1	30,0	31,8	33,5	40,8
Apartadó	14,3	35,5	36,1	16,5	9,5	9,3	11,6	13,5
Arboletes	6,6	4,6	11,6	9,7	7,9	5,8	6,2	4,4
Carepa	<b>30,4</b>	<b>97,0</b>	<b>91,4</b>	<b>64,4</b>	<b>26,8</b>	<b>45,6</b>	<b>22,5</b>	<b>24,7</b>
Chigorodó	3,9	15,6	14,0	10,9	7,0	8,4	6,6	12,9
Murindó	13,0	37,9	142,5	132,7	89,4	29,5	5,7	13,4
Mutatá	36,3	84,0	132,7	132,3	62,4	125,5	99,3	151,2
Necoclí	<b>46,0</b>	<b>79,9</b>	<b>115,6</b>	<b>92,5</b>	<b>94,6</b>	<b>84,7</b>	<b>58,2</b>	<b>46,4</b>
San Juan de Urabá	3,7	4,5	4,1	10,4	9,2	13,5	12,6	8,5
San Pedro de Urabá	131,6	165,0	101,5	49,9	52,8	85,2	116,8	126,7
Turbo	<b>49,9</b>	<b>82,4</b>	<b>72,8</b>	<b>33,5</b>	<b>29,5</b>	<b>28,4</b>	<b>45,7</b>	<b>61,5</b>
Vigía del Fuerte	3,5	66,1	225,7	68,5	61,5	106,6	188,9	207,5

Fuente: Gobernación de Antioquia- DSSA. Enfermedades Transmitidas por Vectores a 2008, Malaria

### 1.2.3 Definiciones de caso

La infección por plasmodio en las gestantes se definió así:

*Malaria durante el embarazo:* gestante con gota gruesa positiva de sangre periférica durante CPN y/o en parto.

*Infección placentaria por Plasmodium spp.:* hallazgo de estos parásitos en gota gruesa de sangre placentaria.

### 1.2.4 Aspectos metodológicos

#### *Tamaño de muestra*

A) El tamaño de muestra de gestantes se calculó con la fórmula de Lwanga y Lemeshow (Lwanga, 1991).

$$n = \frac{Z^2 (PxQ) N}{d^2 (N - 1) + Z^2 (PxQ)}$$

Donde:

N = 7718 gestantes, número de gestantes que se estimó se presentarían en los tres municipios de estudio durante 18 meses con el número de nacimientos reportados en los tres municipios de estudio para 2004 (Gobernación de Antioquia-PLANEACIÓN, 2004).

P = proporción esperada de MDE de 9% (reportada por Franco y colaboradores en 1985).

Q = 1 - P

d= error de muestreo del 1%

Z= 1,96 para un nivel de confianza del 95%

Con estos parámetros se estimó un n (IC95%) de **2236** (2036-2406) gestantes (El Anexo B se resumen los tamaños de muestra e intervalos de confianza para diferentes frecuencias y precisión del muestreo).

B) El tamaño de muestra de placentas se calculó con los siguientes parámetros:

N = 2236 placentas, número de gestantes calculado para ingresar al estudio prospectivo.

P = proporción esperada de malaria placentaria de 8%.

Q = 1 - P

d= error de muestreo del 3%

Z= 1,96 para un nivel de confianza del 95%

Se estimó un n (IC95%) de 276 (179-357) placentas (Anexo B)

### ***Fuentes de datos***

Las gestantes procedieron de los programas de CPN, los puestos de diagnóstico de malaria y los servicios de obstetricia de los hospitales locales de cada municipio de estudio. La muestra de placentas se obtuvo a partir de las gestantes ingresadas a la cohorte.

### ***Población de referencia***

Todas las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios, que asistieron a CPN tuvieron o no parto hospitalario, y que consultaron a los puestos de diagnóstico o a los servicios de urgencias con sospecha de malaria.

### ***Unidades de análisis***

Las unidades de análisis fueron las gestantes y sus placentas. A cada unidad de análisis se les aplicaron criterios de inclusión y de exclusión:

#### *Gestantes*

##### Criterios de inclusión:

- Residir en la zona de estudio.
- No tener enfermedad general grave (cáncer, enfermedad autoinmune, diabetes mellitus, hipertensión arterial primaria, nefropatía).
- Aceptar participar y firmar el consentimiento informado (en caso de que la gestante era menor de edad el acudiente autorizaba y firmaba el consentimiento) (Anexo C).
- Compromiso de asistir a los controles mensuales.

##### Criterios de exclusión:

- Retiro voluntario del consentimiento informado.

#### *Placentas*

##### Criterio de inclusión:

- Proceder de una gestante incluidas en la cohorte.

### ***Búsqueda y seguimiento de gestantes***

En cada municipio un equipo de campo conformado por un médico y una bacterióloga inventaron a las gestantes a participar en el estudio en respectivo orden de consulta. A cada una se le explicó los pormenores de su participación y se le leyó y explicó el consentimiento informado. Aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión, comprendieron, aceptaron y firmaron el consentimiento informado fueron ingresadas.

Los equipos de campo fueron estandarizados por el personal de investigación en: 1) diligenciamiento de encuestas; 2) evaluación clínica de CPN; y 3) toma de muestra de sangre periférica y de placenta, coloración y lectura de gota gruesa.

En el ingreso cada gestante fue evaluada y se le aplicó la historia prenatal propuesta por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) de 2005 (Anexo D1), con el cual se indagó por: 1) características demográficas, 2) antecedentes gineco-obstétricos, patológicos y familiares, 3) estado clínico, y 4) peso y talla (CLAP/SMR-OPS/OMS, 2007). Además se tomaron muestras de sangre para exámenes de laboratorio básicos: hemoclasificación, hemoglobina, glicemia, VIH y serología, y de gota gruesa para el diagnóstico de malaria. Cada gestante fue citada mensualmente a un control del embarazo en el cual se realizó: 1) examen clínico general y obstétrico y 2) gota gruesa para diagnóstico de malaria (Anexo D2).

En el parto las gestantes se evaluaron clínica y parasitológicamente. Se tomaron muestras de sangre periférica materna y sangre placentaria con las cuales se hicieron gotas gruesas.

Las gestantes infectadas fueron tratadas de acuerdo a la gravedad de la infección y la especie parasitaria según el esquema antimalárico recomendado por el Ministerio de Protección Social de Colombia en el momento en que se realizó el estudio. Ninguna paciente recibió primquina por estar contraindicada durante el embarazo. La toma de los antimaláricos no fue supervisada por el personal de investigación de campo, pero la gestante fue citada para ser evaluada clínicamente los días 1, 2, 3, 7 y 14 una vez iniciada la terapia.

### ***Procedimientos de laboratorio***

Con excepción de las gotas gruesas la toma, procesamiento y lectura de las muestras de laboratorio básico fueron independientes de los investigadores de campo quienes sólo accedieron a los resultados, éstas fueron realizadas por los laboratorios clínicos de los hospitales estatales de los municipios de estudio.

*Gota gruesa sangre periférica materna:* previa asepsia y antisepsia se realizó punción capilar de un dedo de la mano, se descartó la primera gota de sangre y las siguientes se utilizaron para realizar extendidos gruesos (López-Antuñano, 1988).

*Gota gruesa sangre placentaria:* Inmediatamente luego del parto la placenta se limpió de coágulos con 50 mL de solución salina 0,9%. En la cara materna se realizó una incisión en uno de los cotiledones adyacentes a la inserción del cordón umbilical de 1 cm<sup>3</sup>, y del pozo que se formó se tomó una muestra de sangre con una pipeta Pasteur, con la cual se hicieron extendidos gruesos (Kassberger, 2002).

*Tinción y lectura de gotas gruesas:* Las gotas gruesas se con la tinción de Field. La lectura se hizo en un microscopio de luz a una magnificación de 100 x. Para calcular la parasitemia en



gota gruesa, se contaron parásitos por cada 200 leucocitos luego este valor se puso en términos de 8000 leucocitos/ $\mu$ l para obtener parásitos/ $\mu$ l. Para *P. falciparum* la parasitemia se calculó con las formas asexuadas únicamente, y para *P. vivax* se calculó con todas las formas parasitarias. La gota gruesa se consideró negativa cuando no se observó ninguna forma en mínimo 200 campos microscópicos o cuando sólo hubo gametocitos de *P. falciparum* (López-Antuñano, 1988).

El diagnóstico de malaria por gota gruesa fue sometido a control de calidad, el cual fue realizado por una bacterióloga con más de 20 años de experiencia en el diagnóstico microscópico de malaria. Todas las laminas positivas y 10% de las negativas fueron revisadas. Cuando la concordancia entre el campo y el segundo lector fue menor al 90% la bacterióloga de campo era nuevamente capacitado.

*Hemoglobina materna:* se midió por una técnica fotolorimétrica con equipos Drabkin Novalab® Equipo RA 50 de Bayer de la serie 14116.

*Venereal Disease Research Laboratory test:* se usó la prueba de VDRL modifica Unheated serum reagin (USR) de los laboratorios Weiner.

*HIV test:* se determinó mediante inmunocromatografía standart con test rápido para determinación de HIV-1/2 (Abbott Laboratories, Abbott Japan Co. LTD, Minao-Ku, Tokyo, Japan).

*Uroanalysis:* se uso Multistix® Bayer Urine Test Strips 10 SG, y microscopía de luz convencional.

### ***Variables y categorías estudiadas***

En el anexo E1 y E2 se resumen las variables maternas y las características de la infección estudiados.

### ***Análisis de datos***

Los datos obtenido a partir de la encuesta del CLAP fueron ingresados en una bases de datos construidas con el paquete estadístico Epiinfo versión 6.04. Con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 17.0 para Windows se realizó el análisis.

Mediante estadística descriptiva se establecieron las características generales de las gestantes ingresadas: demografía, estado de salud, enfermedades del embarazo y el parto, acceso al CPN y consumo de suplementos, gravidez, antecedentes de malaria y uso de antimaláricos en la gestación, tipo de desenlace obstétrico y edad gestacional de la ocurrencia de éste. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas de acuerdo a la normalidad los datos, y frecuencias absolutas para las variables categóricas.

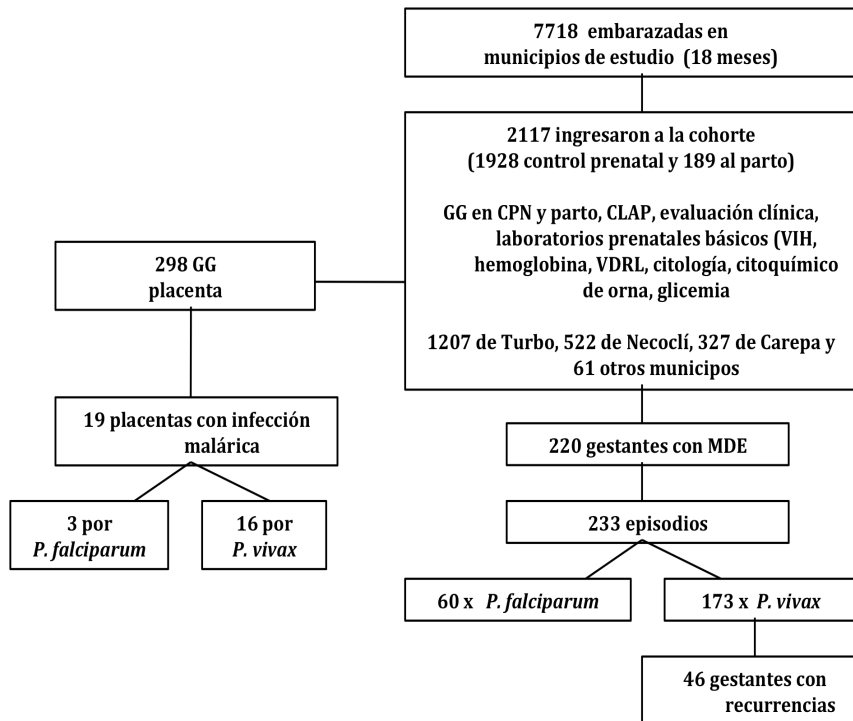
Entre las gestantes incluidas en la cohorte se calculó la incidencia acumulada de MDE (gestantes con MDE por gota gruesa/gestantes ingresadas al estudio), y entre aquellas en las que se logró determinar el tiempo de observación durante la investigación se calculó la densidad de incidencia de acuerdo gestantes-semana. Además se estimó el número de episodios de malaria de acuerdo a la especie parasitaria y el trimestre de gestación. Para las infecciones por *P. vivax* se calculó el promedio de recurrencias y el tiempo promedio en que estas ocurrieron. Por último se calculo la prevalencia de infección placentaria.

## 1.3 Resultados

### 1.3.1 Características generales de las gestantes ingresadas, sus controles prenatales y partos

De Abril de 2005 a Diciembre de 2006 se realizó la etapa de ingreso de gestantes al seguimiento. Dos mil ciento diecisiete gestantes cumplieron los criterios de inclusión. 1928 ingresaron en el programa de CPN y 189 en el servicio de obstetricia en el momento del desenlace obstétrico. El 57,0% (n=1207) residían en Turbo, 24,7% (n=522) en Necoclí, 15,4% (n=327) en Carepa y 2,9% (n=61) en otros municipios de la región pero consultaban en los hospitales locales donde se recolecto la muestra (Gráfica 1-4)

**Gráfica 1-4: Flujograma de ingreso de gestantes al estudio descriptivo longitudinal**



En promedio las gestantes fueron seguidas por el equipo de investigación por 15,1 semanas (tiempo mínimo: 0 semanas y tiempo máximo: 37 semanas). El 95,6% (n=2024) de ellas tuvieron datos que permitieron calcular el tiempo de observación. La Tabla 1-4 resume las características generales de las gestantes estudiadas.

Todas las características cuantitativas tuvieron una distribución no normal. Las gestantes presentaron una mediana (RIQ 25-75) de edad de 22 (18-27) años. El 33,9% de ellas fueron adolescentes (menores de 20 años) y 5,0% fueron mayores de 35 años. El 2,0% (43 de 2113) fueron adolescentes extremas (menores de 15 años) y 1,0% (21 de 2113) tuvieron más de 40 años. El 66,3% de las gestantes fueron clasificadas por los médicos del estudio como de etnia mestiza, 18,1% como Blanca y las restantes como afrodescendientes (11,6%) o indígenas (2,5%).

**Tabla 1-4: Características generales de las maternas y el CPN**

Variable (n datos)	Media $\pm$ DE	Mediana (RIQ 25-75)	Valores Min-Max	P de KS
Edad (n=2113)	23,2 $\pm$ 6,3	22 (18-27)	12-46	0,001
Años residencia en ZM (n=2082)	17,7 $\pm$ 8,8	18 (13-23)	0-44	0,001
Embarazos previos (n=2112)	1,9 $\pm$ 2,1	1 (0-3)	0-13	0,001
Antecedentes de malaria en el último año(n=2028)	0,1 $\pm$ 0,4	0 (0-0)	0-4	0,001
Semanas de seguimiento (n=1990)	15,1 $\pm$ 9,6	14,86 (8,0-22,1)	1-44,0	0,001
Controles prenatales (n=2117)	4,8 $\pm$ 2,3	5 (3-6)	0-9	0,001
Hb antes de la semana 20 (n=1634)	11,6 $\pm$ 1,3	11,6 (10,8-12,6)	6,4-16,7	0,001
Edad gestacional al parto (n=1528)	38,8 $\pm$ 2,6	39 (38-40)	8,7-45,7	0,001
Semana primer episodio (n=199)	26,3 $\pm$ 9,8	28,57(19,4-33,4)	1,4-44,0	0,001

DE: Desviación estándar, RIQ 25-75: Rango intercuartil 25-75, KS: prueba Kolmogorov-Smirnov

Las mujeres ingresadas reportaron una mediana de 1 (RIQ: 0-3) antecedentes de embarazos previos. El 31,2% se clasificaron como primigrávidas; y el 28,9% tuvieron 3 o más embarazos previos. De estas 23,4% (143 de 610) tuvieron antecedentes de 6 o más embarazos. Entre las gestantes se calculó una mediana de 18 (RIQ: 13-23) años para el tiempo de residencia en ZM. El 79,4% refirió residir en ZM por más de 10 años, 4,1% un año o menos y 13,1% 5 años o menos.

El 7,2% refirió al menos un antecedente de malaria en el último año, entre las cuales se calculó una mediana de 1 (RIQ: 1-2) episodio. El 4,9% refirió haber tenido episodios de malaria en el embarazo antes de ingresar al estudio. El 5,4% manifestó el antecedente de haber usado medicamentos antimaláricos, 79,4% de las veces (n=80) el medicamento consumido fue cloroquina (Tabla 1-5).

Entre las gestantes ingresadas se cuantificó una mediana de 5 (RIQ 3-6) citas de CPN, 65,8% tuvieron 4 o más citas. El 8,9% no accedieron al programa de asistencia del embarazo e ingresaron al estudio en el parto.

Al 84,7% (n=1634) de las gestantes se les tomó muestra de hemoglobina antes de la semana 20 de gestación, de las cuales 27,5% tuvieron cifras inferiores a 11g/dL. Por otro lado al 83,5% (n=1611) se le tomó esta muestra luego de la semana 20, y 55,7% estuvieron en el rango de anemia. 1245 tuvieron ambas mediciones, y 62,4% reportaron anemia en alguno de estos dos momentos de medición. En algo más del 80% de los casos la anemia fue leve (hemoglobina entre 9.0 y 10.9 g/dL). El 74,7% (1440 de 1929) de las gestantes que asistieron al CPN tuvieron datos sobre el uso de suplementos de hierro y ácido fólico, de las cuales 91,1% respondieron afirmativamente acerca de este. (Tabla 1-5).

**Tabla 1-5: Distribución porcentual de algunas características de los controles prenatales y los partos**

Característica del CPN o el parto (n datos)	Porcentaje
<b>Número de controles prenatales (n=2117)</b>	
Sólo momento de parto	8,9
1-3 controles	25,3
4 o más controles	65,8
<b>Anemia antes de la semana 20 de embarazo (n=1634)</b>	
Si	27,5
No	72,5
<b>Anemia luego de la semana 20 de embarazo (n=1611)</b>	
Si	55,7
No	44,3
<b>Otras enfermedades distintas a anemia o malaria (n=1678)</b>	
Si	33,1
No	66,9
<b>Uso de antimaláricos en el embarazo (n=1872)</b>	
Si	5,4
No	94,6
<b>Uso de suplementos de hierro y folatos (n=1440)</b>	
Si	91,1
No	8,9
<b>Tamizaje para VIH (n=1900)</b>	
Si	72,5
No	27,5
<b>Desenlace obstétrico (n=1660)</b>	
Parto con recién nacido vivo	98,3
Mortinato	1,1
Aborto	0,6
<b>Partos según edad gestacional (n=1528)</b>	
Pretérmino (antes semana 37)	8,0
Atérmino (semanas 37 a 41)	85,8
Postérmino (luego semana 41)	6,2

Al 72,5% de las gestantes se les realizó ELISA para VIH, cuyo resultado fue negativo para todas. Después de la anemia gestacional, las infecciones del tracto genitourinario fueron las enfermedades con mayor frecuencia de diagnóstico (34,4%). A estas siguieron la amenaza de parto pretérmino (12,8%), los trastornos hipertensivos del embarazo (6,4%) y las hemorragias obstétricas (4,3%).

El 78,4% (n=1660) de las gestantes tuvieron datos de su desenlace obstétrico, en 98,3% este fue parto con recién nacido vivo y en 1,7% aborto o mortinato. En 0,24% (4 de 1660) los desenlaces correspondieron a partos gemelares. El 85,8% de los partos fueron atérmino (Tabla 1-5).

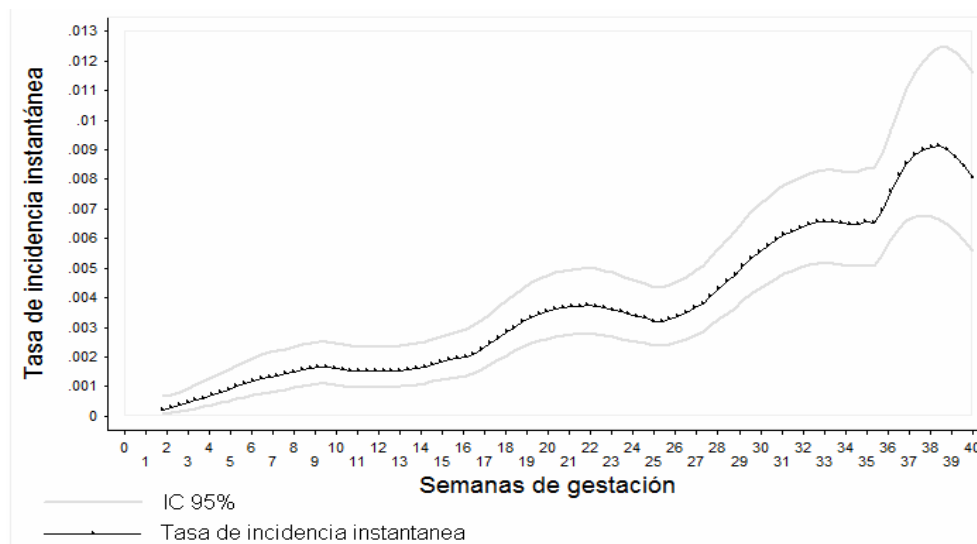
### 1.3.2 Morbilidad y mortalidad de malaria durante el embarazo

De las 2117 gestantes ingresadas 220 (10,4% IC 95%: 9,1-11,7) fueron diagnosticadas con malaria por gota gruesa en algún momento del embarazo o en el parto, y se identificaron 233 episodios nuevos de MDE. 173 fueron producidos por *P. vivax* y 60 por *P. falciparum*. Trece gestantes (5,9%) presentaron episodios por *P. vivax* y por *P. falciparum* pero en distintos momentos del embarazo. La relación de casos de MDE por especie fue de 2,9 casos de *P. vivax* por cada caso de *P. falciparum*.

En 2024 gestantes calculó el tiempo de observación en relación al primer episodio de malaria, cuya sumatoria fue de 72728,81 semanas. Entre ellas se identificaron 210 eventos de MDE para una densidad de incidencia de 2,89 episodios de MDE por cada 1000 gestantes-semana de gestación.

En promedio el primer episodio de malaria ocurrió a las  $26,2 \pm 9,8$  semanas de edad gestacional, con una mediana de 28,5 (RIQ: 19,5-33,4) semanas. El 10,7% de los episodios ocurrieron en el primer trimestre del embarazo, 28,6% en el segundo trimestre y 60,7% en el tercer trimestre. El 13,3% de los casos se diagnosticaron en el parto. La mayor tasa incidencia instantánea se encontró para la semana 38 de gestación la cual fue de 0,009 casos por 1000 gestante-semana con un Intervalo de confianza del 95% (IC95%) entre 0,0124-0,0059. (Gráfica 1-5).

**Gráfica 1-5: Tasa de incidencia instantánea del diagnóstico del primer evento de malaria en la gestación**



De las 173 gestantes infectadas por *P. vivax* 46 tuvieron recurrencia de la parasitemia durante el seguimiento. Cuarenta presentaron una sola recurrencia, cuatro presentaron dos recurrencias y dos gestantes presentaron tres recurrencias durante el seguimiento. Todas las recurrencias ocurrieron después del día 28 de haber iniciado el tratamiento, y en promedio se presentaron a las 12,4 semanas.

Se realizó gota gruesa en 298 placentas, entre las cuales 19 fueron positivas para infección malárica, 16 por *P. vivax* y 3 por *P. falciparum*; y se calculó una prevalencia de infección placentaria de 6,4% (IC 95%: 3,6-9,1).

Ninguna de las gestantes de la investigación murió durante el seguimiento, el parto, el post-paro inmediato o el cuadro clínico de malaria.

## 1.4 Discusión

Esta es la primera investigación epidemiológica sobre MDE en Colombia y una de las primeras realizadas en la región de la Américas. El principal resultado fue determinar con alta precisión la magnitud de malaria en la embarazada. Esto fue posible por el tamaño de muestra que se calculó con base en criterios demográficos, epidemiológicos y estadísticos precisos. Aunque el muestreo fue de base hospitalaria, centrado en los programas de CPN y las salas de parto, este resultado puede inferirse a la población de gestantes en general, debido a que en la región algo más de 90% de las gestantes accedieron a CPN y 98% tuvieron parto institucional, en la misma época en que se obtuvo la muestra (Gobernación de Antioquia, PLANEACIÓN, 2004).

Las características demográficas y epidemiológicas de la muestra fueron similares a las de la gestante en general de la región y de otras regiones endémicas confirmando así se representatividad. La edad de las maternas ingresada presentó una media y mediana (23,2 años y 22,0 años) parecidas a las de gestantes de municipios con tamaños poblacionales similares a los del estudio (50000 a 100000 habitantes) (media de 24,6 años y mediana 23 años) (León, 2006). La distribución por grupos etáreos fue parecida a las reportada para gestantes de Urabá entre los años 2003 a 2007; 33,9% de la mujeres estudiadas fueron menores de 20 años, mientras 30,7% a 31,9% de las maternas de la región estuvieron en ese rango de edad (Gobernación de Antioquia-DSSA, 2010).

Con el embarazo estudiado, las gestantes de la cohorte tuvieron un promedio de 2,8 embarazo, idéntico al de los municipios colombianos de 50000-100000 habitantes (2,6 embarazos) (León, 2006).

Características como la frecuencia de anemia materna fueron similares a las de otras regiones endémicas, y permiten inferir el carácter específico de la muestra en torno a esta enfermedad. Anemia materna y anemia materna grave en algún momento del embarazo se presentaron en 62,4% y 1,2% de las gestantes, entre los rangos de prevalencia de anemia halladas por Berti y colaboradores en algunos países africanos (32% a 70%) (Berti, 2010), o por Glover-Amengor y colaboradores para anemia en el tercer trimestre del embarazo y de para anemia grave en Ghana (57,1% y 1,0%) (Glover-Amengor, 2005).

Ninguna gestantes fue positiva para VIH en el tamizaje prenatal, y se corresponde con la baja seroprevalencia encontradas en embarazadas en Colombia de 0,19%, y con las reportadas Antioquia de 0,07% a 0,11% durante los años de estudio (García, 2005).

Otras enfermedades e infecciones que se identificaron en la muestra presentaron frecuencia similares a las de gestantes de países maláricos. La frecuencia de infecciones vaginales de 26,1% fue muy parecida al 24% encontrada en 505 gestantes de Vietnam (Goto, 2005). La prevalencia de bacteriuria de 22,4% fue similar al 24,2% encontrada en India usando las mismas prueba diagnósticas utilizadas en la cohorte (Bandyopadhyay, 2005). La frecuencia de alteraciones hipertensivas del embarazo calculada en las gestantes del estudio de 6,4%, fue levemente superior al 5,0% reportado para Latinoamérica y el Caribe con base en los registros incluidos entre 1985 y 1997 en el Sistema de Información Perinatal del Centro Latinoamericano de Perinatología (Conde-Agudelo, 2000). La frecuencia de diabetes gestacional de 0,9% estuvo en el rango de prevalencias de 0,34% a 1,0% hallado en el Hospital Universitario del Valle en Cali entre los años 1989 y 1996, y fue similar al 1,43% reportado en el Instituto de Seguros Sociales de Medellín (Campo-Campo, 2008).

Prácticas como el consumo de hematínicos en la gestante (91%) fueron similares a los reportados en 2000 gestantes por el Plan Departamental de Seguridad Alimentaria y Nutricional del departamento de Antioquia (95%) (Gobernación de Antioquia-Plan MANA 2007) y en un estudio transversal de maternas atendidas en hospitales públicos de la ciudad de Bogotá (87,6%) (Rojas-Higuera, 2006).

### **Magnitud de MDE en Urabá**

La frecuencia de infección en sangre periférica materna fue mayor a la reportadas por Desai y colaboradores en estudios de base hospitalaria de zonas con baja endemia y transmisión inestables o estacional, de países no africanos (mediana 6,3%, rango 6,1%-6,4%) (Desai, 2007), y se encuentra entre los rangos reportados en los estudios latinoamericanos con base similar (0,21%-33,2%) (Anexo A).

El porcentaje de placentas infectadas por *Plasmodium spp.* estuvo entre los rangos de prevalencias reportados por Desai para países africanos con baja endemia y transmisión inestable (rango: 2,5-8,1%) y para países no africanos con este perfil epidemiológico (rango: 6,5-12,6%) (Desai, 2007). Pero, distó mucho del 0,8% reportado en estudio venezolano reciente (Gómez, 2009).

Aunque la alta probabilidad de MDE se ha asociado a mayor riesgo de muerte materna (WHO, 2000), en este estudio ninguna gestante con malaria murió. Esta baja letalidad concuerda con las reportadas para zonas de hipoendémicas y de transmisión inestable con un rango de 0,6-12,5% (Desai, 2007), y con las de algunos estudios realizados en latinoamericanos, de 0% a 6,7% (Espinoza, 2005; Fernández, 2001; Jarude, 2003; Márquez-Herrera, 2002).

### **Distribución de MDE por especie de *Plasmodium spp.***

*P. vivax* fue la especie más frecuentemente identificada entre los casos de MDE en el estudio (72,4%), lo cual coincidió con el predominio de casos por esta especie en la población en general que habitualmente se ha observado en la región (83% de los casos en 2005 y 85% de los casos en 2006) (Gobernación de Antioquia-DSSA, 2010). Además concuerda con los hallazgos de estudios de Brasil, Perú y Venezuela, donde este agente fue identificado en 82,5%, 93% y 87% de los casos de MDE respectivamente (Gómez, 2009; Martínez-Espinoza, 2004; Parekh, 2007).

Al igual que en el estudio de Martínez-Espinoza realizado en la amazonía brasilera (Martínez-Espinoza, 2004), en la región de Urabá se estableció que si bien hubo una mayor frecuencia de casos por *P. vivax* entre las gestantes, la relación *P. falciparum*:*P. vivax* (1:2,9) fue aproximadamente la mitad de la calculada para la población general (1:5,3 en 2005 y 1:6,0 en 2006). Entre las razones que podrían explicar esta mayor susceptibilidad de la gestante a la infecciones por *P. falciparum* están: 1) los patrones de construcción de inmunidad en las zonas maláricas de acuerdo a la especie parasitaria, y 2) la presencia de la placenta.

Los procesos explicativos de la susceptibilidad diferencial de las gestantes a los agentes infecciosos son de gran complejidad y dependen de diferentes determinantes. Adquirir algún grado de inmunidad contra *Plasmodium spp.* es un proceso que demora largo tiempo y cuya duración es corta. Hace más de un siglo, se describió cómo las manifestaciones clínicas de malaria y las parasitemias de *P. falciparum* disminuían con la edad. Este hallazgo se ha interpretado cómo la adquisición de inmunidad en función de la exposición al parásito

(Aponte, 2007). Varios marcadores de las respuestas inmunes humoral y celular han sido relacionados con un menor riesgo de infección por esta especie, sin que ninguno solo haya demostrado tener una relación directa y en donde la magnitud de la respuesta ha sido asociado al tiempo de exposición (Fowkes 2010).

La relación entre el riesgo de malaria, la inmunidad adquirida y la edad ha sido trazada por la intensidad de la transmisión, considerándose que en zonas con transmisión alta y estable las personas tienden a estar expuestos desde edades más tempranas y adquieren inmunidad más tempranamente. En zonas de endemia media y baja y con marcada estacionalidad de la transmisión se ha observado que a pesar de que la enfermedad y las infecciones subclínicas persisten en todos los grupos de edad, el riesgo de infección y de enfermar disminuye significativamente al aumentar la edad. Es decir se logra construir algún grado de inmunidad antimálarica asociadas a la edad en estas regiones (Ladeia-Andrade, 2009).

En los sitios donde *P. falciparum* y *P. vivax* se presentan en la misma población la mayor frecuencia de infección y enfermedad por *P. vivax* se concentran en los grupos más jóvenes (Lin, 2010). Para determinar los patrones epidemiológicos de infección y enfermedad por distintas especies de *Plasmodium spp.* Micho y colaboradores realizaron un estudio longitudinal en 206 niños de Papua, Nueva Guinea, en una región de alta endemia y donde era mayor la frecuencia de casos por *P. falciparum* que por *P. vivax*. El hallazgo más destacado fue identificar que los niños de esta región adquirieron inmunidad clínica casi completa contra *P. vivax* cuando llegaron a edad escolar, mientras que la inmunidad contra *P. falciparum* se encontraba aun en curso; los niños entre 5 y 13 años fueron 21 veces más propensos a presentar enfermedad por *P. falciparum* (Micho, 2006). Con el mismo objetivo Lin y colaboradores siguieron 264 niños entre 1 y 3 años en Nueva Guinea; e identificaron tendencias opuestas de la endemia de malaria con relación a la edad; mientras la incidencia de *P. vivax* disminuyó significativamente hasta los 36 meses de edad, la de *P. falciparum* aumentó hasta los 30 meses con pocos cambios a partir de entonces (Lin, 2010).

La zona de estudio de esta investigación, al igual que otras zonas endémicas del país, presenta características de endemia en las que se destaca una marcada estacionalidad de los casos producidos por *P. falciparum*, mientras la frecuencia de casos por *P. vivax* permanece sin mayores variaciones durante el año (Piñeros, 2001a). A esto se añade la diversidad limitada de las moléculas de *P. vivax* con carácter inmunogénico reportada para aislados colombianos (Garzón-Ospina, 2010). Lo anterior significa que en Urabá, donde confluyen una exposición más o menos constante a *P. vivax* y la poca diversidad antigénica de este parásito, es posible adquirir algún grado de inmunidad contra este parásito. La mayor frecuencia de casos de malaria por *P. falciparum* en las gestantes estudiadas en comparación a la población general, pudo deberse en parte a que muchas de las mujeres de la zona al llegar a la edad reproductiva ya habían construido algún grado de protección contra *P. vivax*, y a que los mecanismos implicados en la susceptibilidad aumentada favorezcan más las infecciones por agentes a los que es más problemática la construcción de inmunidad.

La placenta también juega un papel importante para explicar las infecciones más frecuentes por *P. falciparum*. En esta localización se presentan de manera más marcada los cambios fisiológicos necesarios para evitar el rechazo de los tejidos fetales y placentarios que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad paterno. Por acción de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, la respuesta celular de los linfocitos T helper se traslada hacia un perfil anti-inflamatorio en el que predominan la acción de las citoquinas de los



Linfocitos T helper 2, lo cual crea el microambiente perfecto para infecciones por agentes intracelulares (Okoko, 2003).

Además en este órgano existe un ligando muy específico localizado en sincitiotrofoblasto, el Condrítin Sulfato A-4, al cual *P. falciparum* expresa un molécula de adhesión específica el PfMSP1.CSA4 (*Plasmodium falciparum* membran superficie protein-1. Condrítin-sulphate-A 4, por sus siglas en inglés), favoreciendo ostensiblemente el secuestro de esta especie en esta localización (Rogerson, 2007).

La falta de inmunidad contra *P. falciparum* y el secuestro placentario de forma combinada podrían explicar la mayor frecuencia de infecciones maternas por este agente que el observado para la población en general.

### **MDE y trimestre del embarazo**

En Urabá, MDE fue mucho más frecuente a partir del segundo y tercer trimestre del embarazo. Al comparar el promedio de la tasa de impacto semanal se observó que este fue 10 veces superior en el tercer trimestre al calculado en el primer trimestre del embarazo (0,06 casos por gestante-semana vs. 0,006 casos por gestante-semana).

Según Diagne la probabilidad de infección malárica aumenta a partir del segundo trimestre de gestación y la susceptibilidad puede persistir hasta 60 días post-parto (Diagne, 2000). Estudios descriptivos en zonas con alto riesgo de transmisión han reportado que más del 90% de los casos de MDE se presentan en a partir del segundo trimestre de embarazo (Adam, 2005; Van Geertruyden, 2005). Gómez y colaboradores encontraron en Venezuela que 76,5% de los casos de malaria en las gestantes se presentaron en este periodo del embarazo (Gómez, 2009).

Una posible explicación involucra la sinergia del cortisol y la prolactina a lo largo del embarazo (Pearson, 2004). Estas hormonas influyen en la respuesta de los linfocitos T helper 1 y 2 y generan una tendencia hacia un perfil antiinflamatorio que asegura el progreso del embarazo, pero que aumenta la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Bouyou-Akotet y colaboradores mostraron que los niveles de cortisol se incrementan progresivamente a partir del segundo trimestre hasta el parto correlacionándose con los momentos de mayor frecuencia de infección por *Plasmodium spp.* (Bouyou-Akotet, 2005). La prolactina aumenta hacia la segunda mitad del embarazo, modulando las células asesinas naturales y la secreción de citoquinas como la proteína de inflamación del macrófago 1, proteína quimioatrayente del monocito 1 respuesta inmunológica celular y las proteínas de activación regulada expresadas y secretadas por los linfocitos T (Mavoungou, 2006, Pearson, 2002).

Por otro lado, Pong reveló que los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana facilitan el crecimiento de *P. falciparum* en condiciones de cultivo (Pong, 2009). Esto significa que el aumento de esta hormona hacia el final del embarazo puede co-ayudar a generar las condiciones para el crecimiento parasitario y la mayor frecuencia de infecciones.

### **Recurrencias de la parasitemias**

Recurrencias de la parasitemia se observó en MDE por *P. vivax*, todas ocurrieron luego del día 28, descartándose recrudescencias por falla terapéutica al esquizontocida sanguíneo. Aunque ninguna de las gestantes infectadas por este agente recibió primaquina como parte del tratamiento, y no se previno las recaídas por hipnozoitos, sólo en 26,6% de las gestantes

recurrió la parasitemias luego del primer mes postratamiento. Esta frecuencia fue inferior al 36,6% y 45% encontrado en pacientes de la población general que recibieron tratamientos incompletos con primaquina en la región de estudio (Álvarez, 2006). Es probable que el hecho de que la mayoría de casos hayan ocurrido en el tercer trimestre del embarazo (62,3%) y que no haya realizado seguimiento durante el puerperio explique la menor frecuencia de recurrencias observadas.

En esta investigación no fue posible establecer la naturaleza de las recurrencias (recrudescencia, recaída o reinfección), debido a que no se contó con técnicas de biología molecular que pudieran determinar la población parasitaria de la infección inicial y compararla con la aislada en la recurrencia.



## 2. Capítulo 2: Características clínicas de la malaria en el embarazo.

### Resumen

La clínica de malaria en la embarazada ha sido poco estudiada y se desconoce para las zonas endémicas colombianas. Con el objetivo de describir los hallazgos clínicos y de laboratorio de MDE, las gestantes infectadas fueron examinadas por médicos estandarizados en protocolos clínicos de malaria. Se estableció la frecuencia de síntomas y signos de MDE, la frecuencia de complicaciones según a la especie parasitaria y la asociación de signos de peligro con complicaciones específicas en las gestantes.

### 2.1 Introducción

En zonas hiperendémicas y con transmisión estable la adquisición de inmunidad en etapas tempranas de la vida hace que las infecciones por *Plasmodium spp.* en las gestantes cursen usualmente de forma asintomática (Nosten, 2004). Mientras tanto, en zonas de endemia baja o media o con transmisión inestable o estacional la presencia de manifestaciones clínicas es frecuente y se ha estimado una probabilidad tres veces mayor de complicaciones como malaria cerebral, hipoglicemia, dificultad respiratoria y anemia hemolítica (WHO, 2000).

En comparación con regiones de alta endemia de África con mayor prevalencia de casos por *P. falciparum*, poco se ha estudiado de la clínica de malaria en embarazadas en regiones endémicas de Latino América donde las infecciones por *P. vivax* son más prevalentes. (Greenwood, 2007).

En Colombia, se desconocen aspectos como las características clínicas y de laboratorio de MDE así como la frecuencia y el perfil de complicaciones asociadas a cada especie parasitaria. Sólo se cuenta con un reporte realizado en el pacífico nariñense, donde se identificó al menos un criterio de complicación en 50% (6/12) de las gestantes hospitalizadas por malaria (Piñeros, 2001b).

Con el objetivo de describir la clínica de MDE en una zona endémica colombiana, en este capítulo se resumen los hallazgos características clínicas y de laboratorio de la infección por *Plasmodium spp.* en las maternas diagnósticas con malaria durante el estudio descriptivo longitudinal.

## 2.2 Materiales y métodos

### 2.2.1 Diseño del estudio clínico

El diseño de este aspecto particular de MDE consistió en un estudio descriptivo prospectivo en el cual las unidades de análisis fueron las mujeres con malaria que se identificaron en el control prenatal o en el parto.

### 2.2.2 Definiciones de caso

Los casos de MDE se clasificaron así:

*Infección asintomática por Plasmodium spp.*: identificación de plasmodio por gota gruesa de sangre periférica sin fiebre.

*Malaria aguda no complicada durante el embarazo*: infección por *Plasmodium spp.* identificada por gota gruesa de sangre periférica durante el embarazo ó el parto, con presencia de fiebre.

*Malaria grave durante el embarazo*: diagnóstico de complicaciones de malaria según los criterios de la OMS en 2000 (Tabla 2-1). Para los casos de *P. falciparum* se consideró como criterio una parasitemia mayor a 50000 anillos/ $\mu$ L como lo propone la guía malaria del Ministerio de la Protección Social de Colombia (República de Colombia, 2000).

**Tabla 2-1: Criterios de complicaciones por malaria**

Complicación	Criterios de valoración
Malaria cerebral (coma profundo).	Escala Glasgow menor a 9
Anemia grave	Hb inferior a 7 g/dL
Insuficiencia renal	Creatinina sérica superior a 3 mg/dL Nitrógeno ureico superior a 40mg%, Eliminación urinaria inferior a 400ml/24h
Disfunción hepática	Bilirrubina total inferior a 3 mg/dL Alanino-aminotransferasa elevada más de 3 veces lo normal (10-40 UI/L).
Hipoglicemia grave	Glicemia inferior a 40 mg/dL
Colapso circulatorio	Tensión arterial sistólica en adultos inferior a 70 mmHg,
Hemorragia espontánea o coagulación intravascular diseminada.	Criterio clínico: sangrado, epistaxis, petequias, equimosis, hematemesis, melenas. Recuento de plaquetas inferior a 20000/ $\mu$ L
Dificultad respiratoria (respiración acidótica).	Criterio Clínico: patrón de respiración anormal (retracción subcostal, aleteo nasal, respiración profunda).
Convulsiones generalizadas reiteradas	Más de 2 convulsiones generalizadas en 24 horas
Acidemia o acidosis.	Bicarbonato plasmático superior a 15 mmol/L ó pH menor de 7,35
Hemoglobinuria	Más 10 eritrocitos hemolizados en la tirilla reactiva

Fuente: WHO. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000

*Signo de peligro de MDE*: identificación de alguno de los signos clínicos adaptados por Tobón (2006a) (Tabla 2-2)

**Tabla 2-2: Signos de peligro de malaria adaptados a gestantes**

<b>Signo de peligro</b>	<b>Criterios para identificación</b>
Debilidad extrema	Incapacidad para ponerse de pie, sentarse caminar o beber
Alteraciones de la consciencia y psicosis	Delirio, letargo o inconsciencia, trastornos de comportamiento (irritable, agresivo).
Convulsiones en las últimas 24 horas	Al menos una sola convulsión, focal o generalizada
Signos de dificultad respiratoria y taquipnea	Alteración del patrón respiratorio (aleteo nasal, retracciones subcostales, alargamiento de la excursión respiratoria, tos). Frecuencia respiratoria mayor de 24 en gestantes antes de la semana 20 de EG y mayor a 28 luego de la semana 20 de EG.
Variaciones extremas en la temperatura corporal	Hiperpirexia, temperatura axilar $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ Hipotermia, temperatura axilar $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$ .
Vómito persistente	Cinco o más episodios en las últimas 24 horas.
Diarrea persistente	Cinco o más episodios en las últimas 24 horas.
Signos de deshidratación grave	Mucosas secas, alteración de la eliminación urinaria (anuria, oliguria) y alteraciones hemodinámicas (taquicardia e hipotensión).
Llenado capilar lento en lecho ungueal	Tres o más segundos
Ictericia	Color amarillo en escleróticas, conjuntivas, mucosas (debajo de la lengua) o piel.
Orina oscura	Perdida del color ámbar de la orina hacia un color oscuro, con muestra de orina y prueba con tirilla reactiva se confirma la presencia de sangre o hemoglobina.
Palidez intensa	Palidez definitiva valorada en palmas, conjuntivas y lecho ungueal.
Sangrado espontáneo	Sangrado por mucosas, tubo digestivo o piel

Fuente: WHO, 1996; Tobón. Iatreia, 2006

### 2.2.3 Aspectos metodológicos

#### **Fuente de datos**

Las gestantes analizadas procedieron del estudio descriptivo longitudinal

#### **Población de referencia**

Todas las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios, con infección por *Plasmodium spp.*

#### **Unidades de análisis**

Gestantes con diagnóstico de infección por *Plasmodium spp.* por gota gruesa de sangre periférica.

#### Criterios de inclusión:

- Tener infección por *Plasmodium spp.* por gota gruesa de sangre periférica durante el embarazo y/o el parto.
- Aceptar participar y firmar el consentimiento informado (en caso de que la gestante era menor de edad el acudiente autorizaba y firmaba el consentimiento) (Anexo C).

#### Criterios de exclusión:

- No haber sido examinado en el momento del diagnóstico
- Retiro voluntario del consentimiento informado.

***Búsqueda y seguimiento de gestantes***

En el momento en que se identificó infección por *Plasmodium spp.*, las gestantes fueron evaluadas por los médicos de campo. Para controlar posibles sesgos de medición asociados a los observadores, los médicos fueron estandarizados para aplicar un protocolo de valoración clínica de malaria y para identificar signos de peligro de complicación. De acuerdo a los hallazgos del examen clínico, se solicitaron pruebas de laboratorio clínico (química sanguínea y hemograma completo) para identificar posibles complicaciones y para clasificar los casos en malaria aguda no complicada o malaria grave.

***Variables y categorías estudiadas***

En el anexo E3 se resumen los aspectos clínicos y de laboratorio indagados a las gestantes con malaria.

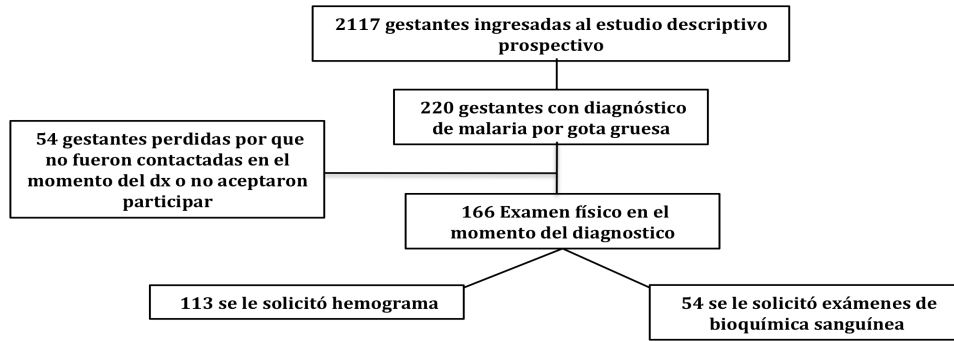
***Análisis de datos***

Los datos se ingresaron en una base construida con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 17.0 para Windows. Se hizo análisis de normalidad de cada variable con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó estadística descriptiva para establecer las características generales de las gestantes con malaria, las características clínicas de la infección y los hallazgos de laboratorio clínico; se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las características cuantitativas y frecuencias absolutas para las variables categóricas. Se exploraron asociaciones entre los hallazgos clínicos y de laboratorio con la especie *Plasmodium spp.*; para las variables continuas se calcularon diferencias de promedios o en su defecto diferencias de rangos con las pruebas t de Student ó U de Mann-Whitney; Para las variables categóricas se identificaron diferencias entre los grupos de acuerdo a la especie mediante la prueba de Chi cuadrado y se estimaron *odds ratio* (OR), intervalos de confianza y valores de significancia. Por último, se indagó por asociaciones entre signos de peligro y complicaciones específicas de ME. Se consideró significancia estadística cuando los valores de p fueron menores 0,05.

## 2.3 Resultados

Entre 2,117 mujeres estudiadas, 220 fueron diagnosticadas con infección por *Plasmodium spp.* en el embarazo con el examen de gota gruesa. Cincuenta y cuatro gestantes no fueron contactadas en el momento del diagnóstico o no aceptaron participar en esta parte del estudio. Las 166 restantes fueron evaluadas en el momento del diagnóstico de malaria e ingresaron al análisis (Gráfica 2-1).

**Gráfica 2-1: Ingreso de gestantes al estudio clínico y toma de muestras**



Al comparar las características generales entre los grupos de gestantes ingresadas analizadas y las que no se encontró que el grupo estudiado presentó un mayor número de controles prenatales ( $p=0,02$ ). El resto de características fueron similares para ambos grupos (Tabla 2-3).

**Tabla 2-3: Características generales de las 220 gestantes con malaria en Urabá**

Característica	Gestantes estudiadas clínicamente (n=166)	Gestantes perdidas (n=54)	Valor de P
Edad maternal, media $\pm$ SD años	23,8 $\pm$ 6,7	21,9 $\pm$ 6,9	0,079
Adolescentes, n (%)	31 (18,7)	13 (24,1)	0,321
Gestaciones previas, media $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 2,3	2,4 $\pm$ 3,1	0,874
Primigravidez, n (%)	37 (22,2)	11(20,4)	0,814
Tiempo de residencia en ZM, media $\pm$ SD años	14,9 $\pm$ 9,7	16,3 $\pm$ 8,9	0,362
Controles prenatales, media $\pm$ SD	4,9 $\pm$ 1,9	3,9 $\pm$ 1,6	0,020
Antecedentes de malaria en el ultimo año, n (%)	47 (28,3)	15 (27,7)	0,860

### 2.3.1 Manifestaciones clínicas de la MDE

De los 166 casos de ME, 136 fueron infecciones por *P. vivax* y 30 por *P. falciparum*. 17 (10,2%) de las gestantes no presentaron fiebre asociada a la infección y se identificaron en el tamizaje del control prenatal. Las 149 restantes asistieron por enfermedad a los puestos de diagnóstico de malaria, al programa de control prenatal o en la consulta de urgencias de los hospitales locales.

El tiempo de evolución de la enfermedad actual antes consultar osciló entre 1-45 días, con una mediana de 4 días (RIQ: 3-6) para las gestantes infectadas por *P. vivax* y de 3 (RIQ: 3-6) para las infectadas por *P. falciparum* (U de Mann-Whitney,  $p=0,943$ ).

La tríada clásica de fiebre, escalofrío y sudoración se presentó en 87,9% de las gestantes; otros síntomas de la enfermedad actual referidos por las gestantes al momento de la consulta fueron: cefalea (97,6%), dolor osteomuscular (83,1%), astenia y adinamia (74,5%) y la percepción de movimiento fetales (75,3%). El antecedente de fiebre fue referido con mayor frecuencia por las gestantes que presentaron malaria por *P. vivax* en comparación con las infectadas por *P. falciparum* (OR=2,89, IC 95%: 1,02-8,26;  $p=0,04$ ) y diarrea fue referida con menos frecuencia en estas gestantes (OR=0,35, IC95%: 0,12-0,99;  $p=0,041$ ); la frecuencia de los demás síntomas no difirió según la especie.



Al momento del diagnóstico se encontró fiebre en 42 de las 166 gestantes (25,6%). La mediana de pulso de las gestantes con MDE por *P. falciparum* (97,5, RIQ: 91-111 latidos por minuto) fue significativamente mayor ( $p=0,019$ ) al de las infectadas por *P. vivax* (90, RIQ: 83-100 latidos por minuto), mientras las medianas de temperatura axilar, respiraciones por minuto y tensiones arteriales sistólicas y diastólicas estuvieron entre los rangos de normalidad, sin que se encontraran diferencias respecto a la especie parasitaria. Entre las gestantes sin fiebre al momento del examen físico ( $n=124$ ) no se encontraron diferencias en las medianas de los signos vitales según la especie parasitaria.

Al examen físico de ingreso, los signos clínicos más frecuente en los casos de MDE fueron: palidez conjuntival (54,2%), palidez palmar (30,1%), taquicardia (27,4%), fiebre (25,6%), dolor abdominal a la palpación (20,5%) y taquipnea (17,1%). Las gestantes infectadas por *P. vivax* presentaron menor frecuencia de ictericia (OR: 0,36, IC95%: 0,12-1,02;  $p=0,048$ ) que el grupo infectado por *P. falciparum*.

### 2.3.2 Hallazgos de laboratorio en las gestantes con malaria

Entre los casos de MDE por *P. falciparum* se calculó un recuento parasitario promedio de 13050 anillos/ $\mu\text{L}$   $\pm$  23580 y una mediana de 4400 anillos/ $\mu\text{L}$ ; el 77,8% (28 de 36) de los recuentos fueron inferiores a 10000 anillos/ $\mu\text{L}$  y 94,4% (34 de 36) inferiores a 50000 anillos/ $\mu\text{L}$ . Sólo 2,8% (1 de 36) de los recuentos estuvieron por encima de 100000 anillos/ $\mu\text{L}$ . Entre los casos de MDE por *P. vivax* se calculó un recuento promedio de 4396 parásitos/ $\mu\text{L}$   $\pm$  5015 y una mediana de 2640, ningún recuento fue superior a 20000 parásitos/ $\mu\text{L}$ . Cuatro maternas con infección por *P. falciparum* presentaron esquizontes circulando en sangre periférica, sólo en un caso este hallazgo se acompañó de disfunción en un órgano específico (disfunción hepática).

**Hemograma:** A 113 gestantes se les realizó hemograma durante el episodio de malaria; la hemoglobina presentó un promedio de  $10,3 \pm 1,6$  g/dL (Tabla 2-4); el 66,4% (75 de 113) tuvieron anemia (hemoglobina  $<11$  g/dL), 4% (3 de 75) tuvieron anemia grave (hemoglobina inferior a 7 g/dL); el menor valor de hemoglobina fue de 5,4 g/dL en una gestante infectada por *P. vivax* y ningún caso de ME presentó hemoglobina inferior a 5 g/dL. La mediana plaquetas fue 140000 (RIQ: 95000-181000) plaquetas/ $\mu\text{L}$ ; 57,5% (65 de 113) de las gestantes presentaron trombocitopenia (recuento inferior a 150000 plaquetas/ $\mu\text{L}$ ) y 3,5% (4 de 113) trombocitopenia grave (recuento inferior a 50000 plaquetas/ $\mu\text{L}$ ).

**Tabla 2-4: Resultados de laboratorio clínico en las gestantes con malaria**

Laboratorio (n datos)	Media $\pm$ DE	Mediana (Q1-Q3)	Valores Min-Max
Hemoglobina g/dL (n=113)	10,3 $\pm$ 1,6	10,3 (9,4-11,4)	5,4-13,9
Creatinina mg/dL (n=53)	0,7 $\pm$ 0,2	0,7 (0,6-0,9)	0,4-1,3
BUN mg/dL (n=36)	15,3 $\pm$ 9,5	13,8 (9,3-18,8)	8,8-55
Bilirrubina total mg/dL (n=51)	1,6 $\pm$ 1,2	1,2 (0,6-2,3)	0,14-5
Bilirrubina directa mg/dL (n=51)	0,7 $\pm$ 0,7	0,5 (0,2-1,3)	0,02-3,1
ALT UI/L (n=30)	29,1 $\pm$ 42,7	16,0 (12,9-25,3)	4-228
Glicemia mg/dL (n=54)	93,1 $\pm$ 26,4	88,5 (74-102,3)	54-200
Plaquetas/ $\mu\text{L}$ (n=113)	144724 $\pm$ 64834	140000 (95000-181000)	37000-317000

Parasitemia <i>P. falciparum</i> (n=36)	13050 ± 23580	4400 (960-10515)	246-106090
Parasitemia <i>P. vivax</i> (n=130)	4396 ± 5015	2640 (480-6390)	160-19400

ALT: alanino amino transferasa, BUN: *blood urine nitrogen*, DE: Desviación estándar

**Bioquímica sanguínea:** El laboratorio clínico que con mayor frecuencia se solicitó fue glicemia (54 de 166 gestantes) y el que menos fue alanino-amino-transferasa (ALT) (30 de 166). La mediana de creatinina fue de 0,7 (RIQ: 0,6-0,9) mg/dL (rango de valor normal: 0,4 a 0,8 mg/dL) y la de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) fue de 13,8 (RIQ: 9,3-18,8) mg/dL (rango de valor normal: 7 a 18 mg/dL) (Tabla 2-2). 3,8% (2 de 53) de las gestantes tuvieron cifras de creatinina superiores a 1 mg/dL y 22% (8 de 36) valores de BUN superiores a 20 mg/dL. No se encontraron diferencias en estos marcadores de acuerdo a la especie de *Plasmodium spp.*

La mediana de BT fue de 1,2 (RIQ: 0,6-2,3) mg/dL, (rango valor normal: 0,2 -1,0 mg/dL) y la de BD fue de 0,5 (RIQ: 0,2-1,3) mg/dL (rango de valor normal: 0 - 0,3 mg/dL). La mediana de ALT fue de 16,0 (12,9-25,3) UI/L (rango de valor normal 10 - 40 UI/L); 13,3% (4 de 30) presentaron cifras superiores a 40 UI/L, una de ellas infectada por *P. vivax* tuvo una cifra más de tres veces superior al rango normal (228 UI/L). El 58,8% (30 de 51) de las gestantes tuvieron cifras de BT superiores a 1,0 mg/dL y 13,7 % (7 de 51) superiores a 3,0 mg/dL. El 64,7% (33 de 51) tuvieron cifras de BD superiores a 0,3 mg/dL y 25,5% (13 de 51) mayores a 1,0 g/dL, dos gestantes presentaron valores superiores a 2,0 g/dL, una con *P. falciparum* (2,4 g/dL) y otra con *P. vivax* (3,1 g/dL). No se encontraron diferencia en los resultados de laboratorio de acuerdo a la especie parasitaria.

La glicemia presentó una mediana de 88,5 mg/dL (RIQ: 74 - 102,3) en el momento del diagnóstico de malaria, con valores inferiores a 70 mg/dL (hipoglicemia) en el 13,2% de las gestantes (7 de 54); ninguna presentó hipoglicemia grave (<40 mg/dL). Según la especie de *Plasmodium spp.* no hubo diferencias en los niveles de glicemia (valor de p prueba de Mann-Whitney =0,460).

Se realizó citoquímico de orina en 85 gestantes. Las alteraciones más frecuentes fueron: Leucocituria (36,5%), urobilinogenouria (29,4%), densidad urinaria mayor 1025 (20%), bilirrubinuria (18,8%), cetonuria (17,6%) y proteinuria (17,6%). No se identificaron diferencias en los hallazgos de la tirilla reactiva de acuerdo a la especie del agente infeccioso.

### 2.3.3 Malaria grave durante el embarazo

El 13,3% (22 de 166) de los casos estudiados se clasificaron como malaria grave según los criterios de la OMS (WHO, 2000). 68,2% (15 de 22) correspondieron a infecciones por *P. vivax* y 31,8% (7 de 25) por *P. falciparum*. 90,9% (20 de 22) de los casos graves presentaron una sola complicación y 9,1% (2 de 22) más de una (Tabla 2-5). Disfunción hepática (36,4%), sangrados espontáneos (31,8%) y anemia grave (13,6%) fueron las complicaciones únicas más frecuentes. Disfunción hepática fue la complicación más frecuente entre todos los casos graves (9 de 22 casos).

**Tabla 2-5: Frecuencia de complicaciones en las gestantes con malaria**

Cantidad y tipo de complicación	N datos	Porcentaje
---------------------------------	---------	------------

<b>Una complicación</b>	<b>20</b>	<b>90.9</b>
Disfunción hepática	8	36.4
Sangrados espontánea o CID	7	31.8.0
Hiperparasitemia*	1	14.3
Anemia grave	3	13.6
Hemoglobinuria	1	4.5
<b>Más de una complicación</b>	<b>2</b>	<b>9.1</b>
Disfunción hepática + sangrados espontáneos	1	4.5
Disfunción renal + sangrados espontáneos + hiperparasitemia	1	4.5

CID: coagulación intravascular diseminada

\* Frecuencia calculada sólo en los casos de infecciones por *P. falciparum*

En los casos de malaria grave durante el embarazo por *P. vivax* la principal complicación identificada fue la disfunción hepática (7 de 15), seguida por sangrados espontáneos (6 de 15), anemia grave (2 de 15) y hemoglobinuria (1 de 15). En los casos malaria grave durante el embarazo por *P. falciparum* sangrados espontáneos (3 de 10), hiperparasitemia (2 de 10), disfunción hepática (2 de 10), disfunción renal (1 de 10) y anemia grave (1 de 10) fueron las complicaciones encontradas. No hubo diferencias en la frecuencia de presencia de complicaciones de acuerdo especie de *Plasmodium spp.*

### Signos de peligro de malaria

Entre las 166 gestantes analizadas 60 presentaron al menos un signo de peligro para malaria al momento de la valoración clínica. Coluria fue el signo más frecuente (13.0%) seguido por ictericia (11,4%), taquipnea (10,2%), hiperpirexia (3,6%) y signos de deshidratación grave (3,0%) (Tabla 2-6).

**Tabla 2-6: Signos de peligro en las gestantes con malaria (N=166)**

Cantidad y tipo de signo	N datos	Porcentaje
Coluria	20	12,0
Ictericia	19	11,4
Taquipnea para la edad gestacional sin fiebre	17	10.2
Hiperpirexia (Temperatura >39,5°C)	6	3,6
Signos de deshidratación grave	5	3,0
Hipotermia (Temperatura <35,5°C)	4	2,4
Vomito persistente (Más de 4 en 24 horas)	4	2,4
Palidez intensa y soplo cardiaco	3	1,8
Sangrados espontáneos	3	1,8
Alteración de la conciencia(Glasgow entre 13-10/15)	1	0,6
Convulsiones	1	0,6

Palidez intensa y soplo se presentó con mayor frecuencia en las gestantes con malaria que tuvieron anemia grave (OR: 49,5 IC95%: 2,22-110,52, p test exacto de Fisher= 0,058). Ictericia fue más frecuente en los casos con BT mayor a 3 mg/dL (OR: 9,72, IC95%: 1,61-58,58, p test exacto de Fisher= 0,019) y en los casos que tuvieron sangrados espontáneos (OR: 5,25, IC95%: 1,15-24,05, p test exacto de Fisher= 0.051). Coluria se asoció con BT mayor a 3 mg/dL (OR: 8,33, IC95%: 1,00-75,36, p test exacto de Fisher= 0.032).

### 2.3.4 Síndromes clínicos de MDE

Los casos de MDE se clasificaron como malaria aguda no complicada en 76,5% de los casos, malaria grave en 13,3% e infección afebril en 10,2%. En 36,1% de las gestantes se encontraron signos de peligro de malaria. Según la especie de *Plasmodium spp.* se encontró una mayor frecuencia de casos de malaria aguda no complicada entre las gestantes con MDE por *P. vivax* (OR: 2,67, IC95%: 1,12-6,40) y de infección afebril en los caso por *P. falciparum* (OR: 2,90, IC95%: 1,02-9,20). No se encontraron diferencias en la frecuencia de casos de malaria grave (OR: 1,58, IC95%: 0,79-3,16) de acuerdo a la especie (Tabla 2-7).

**Tabla 2-7: Síndromes clínicos de los casos de MDE por especie de *Plasmodium spp.* (N=166)**

Clasificación clínica	<i>P. vivax</i>		<i>P. falciparum</i>		Valor de p
	n datos	Porcentaje	N datos	Porcentaje	
Infección afebril	10	7,7	7	19,4	0,04
Malaria aguda no complicada	105	88,5	22	61,1	0,014
Malaria grave	15	11,5	7	19,4	0,22

## 2.4 Discusión

En las zonas endémicas de Latinoamérica poco se conoce la clínicas de MDE. Una búsqueda realizada en junio de 2010 en las bases electrónicas Pubmed Medline y Bireme con las palabras claves: malaria, embarazo y hallazgos clínicos, encontró cuatro publicaciones sobre el tema (Fernández, 2001; Gómez, 2009; Jarude, 2003; Rodríguez-Morales, 2006). Este es el primer reporte sobre las características clínicas y de laboratorio de MDE en Colombia.

Solo 65,5% (166 de 220) del total de gestantes que tuvieron MDE participaron en la descripción. Las gestantes estudiadas no fueron diferentes en sus características generales de las que no ingresaron a este análisis, lo cual indica que las perdidas no introdujeron sesgos de selección a la muestra analizada. La evaluación secuencial de las gestantes, consistente en un examen físico inicial y con base en sus hallazgos la realización de pruebas de laboratorios se debió primordialmente al alto costo y poca disponibilidad de pruebas como las de función hepática y renal en los hospitales donde se realizó el estudio. Aunque este hecho podría introducir algún sesgo de información, sin embargo la estandarización previa de los médicos de campo en aspectos clínicos de malaria y signos de peligro permitió una adecuada clasificación de los casos y un uso más racional de los recursos. Las pacientes a las que no se les solicitó pruebas de laboratorio fueron aquellas que no presentaron indicación y es muy poco probable que alguna de ellas tuviera criterios de laboratorio que indicaran gravedad en ausencia de hallazgos clínicos importantes.

### 2.4.1 Hallazgos del examen físico en el momento del diagnóstico

Las gestantes presentaron un espectro de síntomas-signos de enfermedad similar al reportado en otros grupos poblacionales. Sin embargo, a diferencia de estos grupos la cefalea en vez de la fiebre fue el síntoma referido con mayor frecuencia en esta zona de endemia alta y transmisión inestable. Estudios sobre la clínica de malaria en la gestante realizados en regiones africanas con endemia alta y transmisión también han mostrado la mayor

frecuencia de la cefalea sobre la fiebre. En Mozambique las frecuencias de fiebre y cefalea en los casos de MDE fueron de 80,2% y 89,8% respectivamente. (Bardají, 2008).

El 10,2% de las gestantes de este reporte fueron afebriles en el momento del diagnóstico. Por consideraciones éticas no se consideró seguir las gestantes para determinar con criterio clínico la permanencia de la infección como afebril o por el contrario su conversión a una entidad clínica específica. Todas las gestantes recibieron tratamiento una vez fueron diagnosticadas por el riesgo elevado de complicaciones para ella y su feto. El porcentaje de afebriles encontrado en este estudio puede considerarse alto en el contexto epidemiológico colombiano, ya que otros estudios han reportado la ausencia de infecciones asintomáticas en regiones con transmisión activa (Osorio, 2004). Sin embargo, la infección afebril en las gestantes han sido reportada frecuentemente en algunas zonas de transmisión inestable de Latinoamérica, 1,7% en Honduras y 21,1%, en Brasil (Fernández, 2001; Jarude, 2003).

Un alto porcentaje de gestantes infectadas por *P. falciparum* fueron afebriles (19,4%). Este porcentaje puede reflejar la adquisición de inmunidad contra este parásito por mujeres residentes en estas zonas, las cuales al alcanzar la edad reproductiva pueden llegar a tener algún grado de inmunidad que aunque no impide la infección mitiga la sintomatología. Además, este hallazgo establece objetivamente la necesidad fortalecer en zonas de transmisión inestable, no sólo el diagnóstico oportuno de caso de malaria en gestantes (Greenwood, 2007), sino también el tamizaje activo de la infección durante el control prenatal, con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones como anemia materna y malaria congénita (Davies, 1992; Shulman, 2003).

Las frecuencias de otros síntomas como: dolor osteomuscular, dolor lumbar, vomito, náusea, tos, astenia y adinamia y anorexia fueron similares a las reportadas en series de casos de malaria en población embarazada y no embarazada con malaria aguda no complicada por *P. vivax* y malaria aguda no complicada y malaria grave por *P. falciparum* de la región de Urabá y la costa pacífica colombiana (Echeverri, 2003; Tobón-Castaño, 2006).

En general los signos clínicos tuvieron menor frecuencia que los síntomas, demostrando a que en las gestantes los cuadros de malaria aguda se caracterizan por presentar escasas alteraciones fisiopatológicas que se manifiesten en signos clínicos. Palidez conjuntival (54,2%) y palidez palmar (30,1%) fueron los signos clínicos más frecuentes, sin embargo no se correlacionaron con la presencia de anemia ( $p=0,332$  y  $p=0,554$  respectivamente).

### 2.4.2 Malaria grave durante el embarazo

Las embarazadas tiene tres veces más complicaciones que su contraparte no embarazada. La presencia de estos eventos aumentan su mortalidad la cual puede acercarse a 50% (Schantz-Dunn, 2009). *P. falciparum* es la especie que con mayor frecuencia se asocia a esta presentación clínica y al riesgo de morir. En este estudio 13,3% de las gestantes tuvieron criterios de enfermedad grave. Este evento se identificó en 11,5% (15 de 130) de las gestantes infectadas por *P. vivax* y en 19,4% de las infectadas por *P. falciparum* (7 de 36), sin que se observaran diferencias estadísticas (Tabla 2-7).

Sin tener en cuenta la hiperparasitemia 16,6% (6 de 36) de los casos de MDE por *P. falciparum* se clasificarían como graves por presentar disfunción en algún órgano específico. La comparación de frecuencias de disfunción orgánica grave en las gestantes

según la especie parasitaria tampoco mostró diferencias entre los grupos ( $p=0,413$ ). El hecho de que ambas especies hayan mostrado una misma probabilidad de producir enfermedad grave secundaria a daño localizado en un órgano específico, puede indicar que en las gestantes *P. vivax* se comporta con mayor virulencia. Disfunción hepática y sangrados espontáneos fueron las complicaciones más frecuentes entre los casos graves seguida de anemia grave. Estas complicaciones se presentaron con mayor frecuencia en las infecciones por *P. vivax* (46,7%, 40% y 13,3% respectivamente) que en las producidas por *P. falciparum* (20%, 30% y 10%).

Infección por *P. vivax* ha sido considerada como relativamente benigna en comparación con infección por *P. falciparum*, que sólo en raras ocasiones produce complicaciones y es causa de muerte. Este concepto ampliamente aceptado viene siendo cuestionado recientemente. Según Baird, al menos desde 1998 en más de 20 países con transmisión activa de *P. vivax* se ha reportado infección potencialmente mortal por este agente, con complicaciones como: malaria cerebral (incluyendo convulsiones generalizadas y el estado epiléptico), disfunción hepática severa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y edema pulmonar, shock, insuficiencia renal aguda, ruptura esplénica, trombocitopenia severa y hemorragia, y anemia grave (Baird, 2007).

En Latinoamérica se han reportado morbilidad grave por *P. vivax* en embarazadas. En Brasil y Venezuela se reportó disfunción hepática en 4,7% y 8,3% de gestantes infectadas por esta especie (Jarude, 2003; Rodríguez-Morales, 2006). Este segundo estudio reportó también sangrados espontáneos en 25% de las gestantes.

Las razones de esta morbilidad órgano-específica en infecciones por *P. vivax* son escasamente conocidas y estudiadas, tanto en la población general como en la embarazada. Observaciones recientes han mostrado pruebas del secuestro de estos parásitos en la microvasculatura pulmonar (Anstey, 2007). Investigaciones de microreología demostraron agregación aumentada, aglutinación y reducción de la deformabilidad de eritrocitos infectados por *P. vivax* (Jayavanth, 2007), y recientemente se reportó citoadherencia de aislados de pacientes graves a receptores de endotelio en condiciones experimentales (Carvalho, 2010).

Pacientes infectados por *P. vivax* presentan niveles de Interferón-gamma y de Factor de Necrosis Tumoral aumentados con una mayor posibilidad de enfermar gravemente, al mismo tiempo que los niveles de Interleuquina 10 se han relacionados con disminución en la posibilidad de gravedad (Andrade, 2010). El desbalance de citoquinas se ha relacionado con anemia grave y alteraciones de las pruebas de función hepática, y renal. En el caso de las gestantes se ha relacionado con anemia y bajo peso al nacer (Nosten, 1999).

De acuerdo a algunos resultados parece necesario adaptar los criterios de OMS para malaria grave a grupos poblacionales particulares. Tal como están descritos estos criterios sólo permiten identificar pacientes adultos en condiciones de extrema gravedad, que deben ser atendidos en una unidad de cuidado intensivos. Además, no tienen en cuenta el estado fisiológico de los pacientes, es decir que no contempla el embarazo. Es posible que algunos estados de enfermedad que en la no embarazada puede ser considerados como de gravedad leve o moderada en la embarazada corresponda aun estado crítico que afecta al binomio materno-fetal.

Según OMS, insuficiencia renal secundaria a malaria se establece con un valor de creatinina mayor de 3 mg/dL o de BUN mayor de 40 mg/dL (WHO, 2000). Durante el embarazo, el flujo

sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular se incrementan de 50 % a 60 %, lo cual produce una depuración de creatinina aumentada, lo que a su vez disminuye los niveles séricos de creatinina y BUN. En las gestantes los límites superiores de los valores normales son de 0.8 mg/dL para creatinina y 12 mg/dL para BUN (Agudelo-Jaramillo, 2008). Con la definición de OMS sólo un caso de MDE tuvo insuficiencia renal, mientras que asumiendo los valores de anormalidad para gestantes se logran identificar trece casos con creatinina mayor a 0.8 g/mL y veinte con BUN mayor a 12 mg/dL. Seis presentaron ambos laboratorios anormales y una relación BUN/creatinina mayor a 8, que en la gestante diagnóstica insuficiencia renal aguda de origen prerrenal, secundaria a procesos de hipoperfusión. Además se acompañaron disfunción orgánica múltiple, con anemia (6 de 6), disfunción hepática (3 de 6) y trombocitopenia (4 de 6).

OMS define disfunción hepática como BT mayor a 3 mg/dL y ALT mayor a 120 UI/L (WHO, 2000). Con estos criterios ocho gestantes de este estudio tuvieron esta complicación. Sin embargo, aunque durante la gestación el hígado no presenta alteraciones importantes, estos criterios son muy altos para un adulto. Los criterios de anormalidad (pero no de falla hepática) son de 1 mg/dL para la BT y 40 UI/L para la ALT (Agudelo-Jaramillo, 2008). Así, treinta y dos gestantes tuvieron alteraciones hepáticas, veintiocho con BT mayor a 1 mg/dL, dos con ALT mayor a 40 UI/L y dos con ambos; y de éstas treinta presentaron BD mayor a 0,3 mg/dL. Trece tuvieron además ictericia y reunieron tres de cuatro criterios de disfunción hepática (Agudelo-Jaramillo, 2008). De estas últimas sólo siete fueron diagnosticados con los criterios de OMS, por lo cual, de acuerdo con Tobón-Castaño y colaboradores el criterio OMS para disfunción hepática es demasiado exigente y presenta una sensibilidad baja (Tobón-Castaño, 2006).

En países de endemia alta y transmisión estable, incluso en las gestantes es considerado que una parasitemia mayor de 4% de glóbulos rojos parasitados (aproximadamente 200000 anillos/ $\mu$ L) aumenta el riesgo de complicación y se acepta que cuando no se tienen cifras locales puede usarse como referencia un 20% de glóbulos rojos parasitados para definir Malaria grave (WHO, 2000). En Colombia, lo usual es encontrar pacientes graves con menos de 10000 anillos/ $\mu$ L. En Turbo y Tumaco, Tobón y colaboradores encontraron que sólo 10% de los casos graves tuvieron parasitemia mayores a 100000 anillos/ $\mu$ L simultáneamente con una o varios criterios de disfunción orgánica; además que 52% de los casos graves tuvieron parasitemias inferiores a 50000 parásitos/ $\mu$ L (Tobon, 2006).

En las gestantes no se han establecido puntos de corte para el recuento de *P. falciparum* asociados con el aumento del riesgo de complicación y de muerte. Por ello se asumió los criterios de parasitemia alta para Colombia. La hiperparasitemia no es considerada en sí misma por algunos investigadores como un signo de gravedad, si no está acompañada de una disfunción orgánica, lo cual ocurrió en 20% de las gestantes (2 de 10 casos clasificados como graves). De otro lado, se considera que la ausencia de una densidad parasitaria alta o de esquizontes no aseguran la ausencia de complicación, lo que puede ocurrir especialmente en individuos no inmune, como ocurrió en 60% (6 de 10) de las gestantes con malaria grave por *P. falciparum*.

La necesidad de identificar precozmente complicaciones maláricas se viene promoviendo cada vez con mayor frecuencia dada la importancia de un tratamiento oportuno para disminuir la posibilidad de muerte. Según Tobón, los signos de peligro pueden ser una herramienta adecuada para la detección temprana de complicaciones (Tobón, 2009). Aunque en las gestantes estos signos no se han establecido, en este estudio se adoptaron los signos

propuestos para la población general. Se asumió taquipnea según la edad gestacional; antes de la semana 20 se definió esta condición cuando hubo más de 24 respiraciones por minuto y luego de la semana 20 cuando se contabilizaron más de 28 respiraciones por minuto (Agudelo-Jaramillo, 2008).

El 36,1% de las gestantes maláricas presentaron signos de peligro sin que se observaran diferencias estadísticas según la especie de *Plasmodium spp.* En comparación con un estudio previo realizado en la población general (Tobón, 2006), las frecuencias de signos específicos fueron inferiores en embarazadas (Ictericia 17,1% vs. 11,4%; taquipnea 34,2% vs. 18,1%; hipertermia 11,1% vs. 3,6%; trastornos neurológicos 3,5% vs. 0,6%).

La relación de algunos signos de peligro con complicaciones específicas se ha establecido en un estudio previo (Tobón-Castaño, 2006). En las gestantes se identificaron algunas asociaciones. Palidez y soplo cardiaco se relacionó con anemia grave. Palidez es evidente cuando el nivel de hemoglobina está por debajo de 11 g/dL y se acompaña de soplo cardiaco cuando los niveles son inferiores a 7 g/dL y producen cambios hemodinámicos para asegurar la adecuada oxigenación de órganos vitales y del feto. El poder diagnóstico de la palidez sola o acompañada de otros síntomas y signos para identificar anemia, se ha evaluado en gestantes. En estas anemia grave con mayor frecuencia se acompaña de otras manifestaciones clínicas (ej: astenia y adinamia, taquicardia, taquipnea). En Kenia, Shulman y colaboradores encontraron que cuando la palidez conjuntival se acompañaba de taquicardia o taquipnea este signo presentaba sensibilidad mayor para el diagnóstico de anemia que cuando se presentaba solo (81% vs. 69%) (Shulman, 2001).

Otro signo relacionado con complicaciones maláricas fue la ictericia. En este estudio este signo se encontró con mayor frecuencia en las gestantes con disfunción hepática y en las que presentaron sangrados espontáneos. Aunque este signo fue más frecuente en quienes tuvieron BT igual o mayor a 3 mg/dL, también encontramos una frecuencia mayor significativa, en quienes tuvieron cifras de BT mayor a 1 mg/dL en comparación con las que tuvieron una cifra menor (44,8% vs. 5%, p test exacto de Fisher= 0,003), y en aquellas con cifras de BD también mayor a 1 mg/dL en comparación con las que tuvieron una valor menor (76,9% vs. 10,8%, p test exacto de Fisher= 0,001). Estos hallazgos sugieren que la ictericia pudo deberse más a un daño del tejido hepático que al proceso hemolítico, además indican que este signo permite diagnosticar casos de disfunción hepática en las gestantes maláricas a partir de una gravedad leve.

La asociación entre ictericia y sangrados espontáneos parece no ser tan clara. El recuento plaquetario entre gestantes con y sin ictericia fueron similares (valor de U Mann Whitney >0,05). Esto puede indicar que probablemente los sangrados espontáneos fueron debido a alteraciones en la producción hepática de algunos factores de coagulación secundaria al proceso de disfunción que conlleva la hipoxia de este órgano.

Coluria fue más frecuente en gestantes con cifras de BT mayor a 3 mg/dL. Este hallazgo había sido reportado con anterioridad en pacientes con malaria de la población general (Tobón-Castaño, 2010) y aquí se corrobora su utilidad en las embarazadas. Incluso, usando los criterios diagnósticos habituales para disfunción hepática para una gestante se encontró coluria con mayor frecuencia cuando BT y BD fueron superiores a 1 mg/dL que cuando estaban por debajo de estos puntos de corte (34,5% vs. 9,5, p test exacto de Fisher= 0,05; y 53,8% vs. 15,8%, p chi cuadrado de Pearson= 0,007 respectivamente). Al igual que lo reportado recientemente, este signo de peligro se asoció con disfunción hepática de



moderada a grave (Tobón-Castaño, 2010).

Estos resultados confirman el papel de algunos signos de peligro para identificar casos de malaria grave en la gestante y permiten inferir su utilidad en el escenario del diagnóstico oportuno de caso.



## **3. Capítulo 3: Factores de riesgo y de sobrevida asociados a MDE.**

### **Resumen**

Aspectos maternos como primigravidez, adolescencia, infección por VIH han sido identificados como factores de riesgo para malaria en la gestante, en zonas de alta endemia y transmisión estable, donde la adquisición de inmunidad, principalmente, contra *P. falciparum* es más probable. En zonas endémicas latinoamericanas se desconocen cuales son los factores de riesgo de malaria en la embarazada, por lo cual en este apartado se decidió explorar algunos factores maternos que pudieran comportarse como tal en las gestantes de la región de Urabá.

### **3.1 Introducción**

Edad materna menor a 20 años, primigravidez e infección por VIH han sido reconocidos como factores de riesgo para infección por *Plasmodium spp.* en maternas de regiones de alta endemia y con transmisión estable, todos los cuales se relacionan la susceptibilidad diferencial de las gestantes medida por la adquisición de inmunidad o su modulación (McGregor, 1984; Steketee, 1996a; Mount, 2004; Nosten, 2004; ).

En zonas endémicas con características epidemiológicas diferentes, los aspectos relacionados con mayor probabilidad de malaria en la embarazada han sido poco estudiados, asumiéndose casi siempre el perfil de riesgo descrito para países africanas. En estudios en las Américas sólo la gravidez han sido relacionada con el riesgo de infección en la embarazada (Parekh, 2007), otros aspectos maternos no han sido reportados en los pocos estudios realizados. En Colombia se desconocen los factores de riesgo asociados con la infección materna.

En este capítulo se presentan los resultados de los análisis realizados para cumplir con el objetivo de identificar los factores maternos asociados a malaria en las embarazadas de Urabá.

### **3.2 Materiales y métodos**

Con base en la muestra obtenida para el estudio longitudinal prospectivo diseñado para estimar la frecuencia de malaria en las gestantes (ver ítem 1.2), se identificaron los aspectos maternos asociados a MDE en general y según la especie de *Plasmodium spp.*

### 3.2.1 Hipótesis de estudio

- Las características maternas que reflejan la construcción de inmunidad frente a *Plasmodium spp.* (edad, tiempo de residencia, gravidez, antecedentes de malaria, etc) de gestantes que presentan MDE son diferentes a las de gestantes que no se infectan con este parásito.
- El riesgo de los factores identificados es diferente a lo largo de la gestación.

### 3.2.2 Aspectos metodológicos

#### **Fuentes de datos**

Las gestantes que participaron en este análisis fueron las mismas que se incluyeron en el estudio descriptivo y fueron ingresadas a partir de las mismas fuentes (ítem 1.2)

#### **Población de referencia**

Todas las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios.

#### **Unidades de análisis**

La unidad de análisis fueron las gestantes que cumplieron los criterios de ingreso (ítem 1.2).

#### **Plan de análisis**

Las diferencias entre variables continuas fueron determinadas mediante las pruebas t de Student o en su defecto Mann-Whitney de acuerdo a las varianzas de los datos. Variables categóricas fueron comparadas por medio de tablas de contingencia de 2x2 y la prueba de chi cuadrado, se calcularon riesgos relativos para estimar la magnitud de la asociación. Análisis multivariados de regresión logística fueron realizados con las variables con valores de p menor a 0,2. El método de regresión logística FORWARD LR se utilizó para escoger los modelos multivariados de factores de riesgo. Con los resultados del modelo logístico encontrado se calculó la a probabilidad de una gestante de presentar malaria cuando se encontraban las variables incluidas en el modelo con la formula:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta M_1 + \beta M_2 + \beta M_3 \dots \beta M_n)}}$$

Con el estimador de Kaplan Meier se determinó el porcentaje de gestantes de la cohorte que no presentaron malaria durante las 40 semanas de duración de la gestación. Como casos no censurados se tuvieron en cuenta las gestantes que no presentaron malaria en el embarazo durante la observación, incluidas las que se perdieron durante el seguimiento que no habían presentado el evento. El tiempo de observación se definió desde el comienzo de la gestación hasta el momento de presentar algún desenlace o de pérdida, se preguntó por el antecedente de malaria en el embarazo actual con el objetivo de excluir de este análisis las gestantes con antecedente positivo. Como casos censurados se definió las gestantes a quienes se les diagnosticó malaria. Con la prueba de Log rank o en su defecto la prueba de Breslow se compararon las curvas de sobrevivencia de la gestantes respecto a la malaria de acuerdo a características específicas (Adolescencia, calidad del CPN, Anemia en la primera mitad del embarazo, entre otras). Se realizaron análisis de regresión de Cox con el objetivo de determinar el comportamiento de los factores de riesgo de MDE en cada trimestre de gestación ajustando los análisis por las otras variables evaluadas.

### 3.3 Resultados

#### 3.3.1 Análisis bivariado de factores de riesgo de MDE

##### *Edad materna*

Entre las gestantes con MDE se calculó un promedio de edad de  $23,3 \pm 6,8$  años y una mediana de 21 años (RIQ: 18-28), mientras en las gestantes sin malaria el promedio fue de  $23,2 \pm 6,2$  años y la mediana de 22 años (RIQ: 18-27). No se encontró diferencia entre los rangos de datos (Tabla 3-1). Según la especie de *Plasmodium spp.* se encontraron promedios de edad para los grupos de MDE por *P. vivax* y de MDE por *P. falciparum* de  $23,1 \pm 6,8$  años (mediana de 21, RIQ: 18-28) y  $24,1 \pm 7,0$  años (mediana de 23, RIQ: 19-27) respectivamente. No hubo diferencias en el rango de edad entre las gestantes con *P. vivax* y el grupo sin malaria (valor de p prueba de Mann Whitney=0,958), ni en el promedio de edad entre el grupo con *P. falciparum* y el último grupo (valor de p prueba t-Student=0,264).

**Tabla 3-1: Características maternas asociadas a MDE, análisis continuo**

Variable	Grupo (n)	Media	Valor de p prueba de Levene	Valor de p prueba t de Student	Valor de p prueba Mann-Whitney
Edad	Con MDE(n=218)	23,34	0,049	--	0,903
	Sin MDE (n=1895)	23,17			
Años de residencia	Con MDE (n=213)	15,19	0,006	--	0,001
	Sin MDE (n=1869)	17,98			
Número de embarazos previos	Con MDE (n=219)	2,29	0,005	--	0,009
	Sin MDE (n=1893)	1,83			
Número de citas de CPN	Con MDE (n=220)	4,72	0,391	0,942	--
	Sin MDE (n=1897)	4,98			
Episodios de malaria el año anterior	Con MDE (n=171)	0,47	0,001	--	0,001
	Sin MDE (n=1857)	0,06			

CPN: controles prenatales, MDE: malaria durante el embarazo

La edad materna se recodificó en menores de 20 años y con 20 años o más. No se encontró asociación entre adolescencia y MDE (valor de p= 0,225) (Tabla 3-2); tampoco hubo asociación entre esta característica y la infección palúdica según la especie (p=0,082 para infecciones por *P. vivax* y p=0,946 para infecciones por *P. falciparum*).

**Tabla 3-2: Factores de riesgo asociados con MDE en Urabá (n=2117)**

Características (n)	% MDE	% P.v	% P.f	MDE RR (IC95%)	P.v RR (IC95%)	P.f RR (IC95%)
Edad materna < 20 años (n=717)	11,4	10,2	2,5	1,17 (0,91-1,52)	1,33 (0,96-1,85)	0,98 (0,52-1,83)
Residir en ZM < 10 años (n=428)	15,7	13,6	4,1	1,77 (1,40-2,62)	2,02 (1,42-2,87)	1,84 (0,98-3,49)
Gravidez $\geq$ 1 (n=1453)	11,8	9,4	3,4	1,62 (1,19-2,20)	1,31 (0,94-1,83)	4,92 (1,77-13,65)
CPN $\leq$ 3(n=731)	10,6	9,0	3,1	1,06 (0,81-1,39)	1,11 (0,82-1,50)	1,71 (0,89-3,28)

A. de malaria en el último año (n=146)	40,4	36,9	9,9	6,79 (5,20-15,70)	7,59 (5,58-10,31)	6,60 (3,17-13,71)
--	------	------	-----	-------------------	-------------------	-------------------

A: antecedente, CPN: Control prenatal, IC95%: intervalo de confianza del 95%, MDE: malaria durante el embarazo, *P.v.*: *Plasmodium vivax*, *P.f.*: *Plasmodium falciparum*, RR: riesgo relativo, ZM: zona malárica

### **Tiempo de residencia en zona endémica**

El tiempo de residencia promedio en ZM para las gestantes con MDE fue  $15,2 \pm 9,5$  años (mediana de 16,0, RIQ: 6,0-21,5) y para las que no se infectaron fue de  $18,0 \pm 8,7$  años (mediana de 19, RIQ: 13-23). Se encontró una tendencia de años significativamente inferior en las gestantes que tuvieron malaria (valor de  $p=0,001$ ) (Tabla 3-1). Este hallazgo también se observó para el subgrupo las infectadas por *P. vivax* (mediana=16 años RIQ: 6-21) cuando se compararon con las gestantes sin malaria (valor de  $p=0,001$ ).

Luego de comparar distintos rangos de tiempo de residencia (menos de 1 y un año o más, menos de 5 y 5 años o más, menos de 10 y 10 años o más, menos de 20 y 20 años o más), esta variable se recodificó en: residir menos de 10 años y 10 o más años. Se eligió utilizar estas categorías por que se encontró que el hecho de residir menos de una década en ZM fue factor de riesgo para MDE y malaria por *P. vivax* (valores de  $p$  de chi cuadrado de Pearson=0,001 en ambos casos) (Tabla 3-2).

### **Gravidez previa**

El número de embarazos previos tuvo promedios de  $2,3 \pm 2,5$  (mediana de 2, RIQ: 1-3) para las gestantes con infección palúdica,  $2,1 \pm 2,4$  (mediana de 1, RIQ: 0-3) para las infectadas por *P. vivax*,  $2,8 \pm 2,8$  (mediana de 2, RIQ: 1-3) para infectadas por *P. falciparum* y  $1,8 \pm 2,0$  (mediana de 1, RIQ: 0-3) para las que no tuvieron malaria (Tabla 3-1). Se encontraron diferencias en los rangos de datos entre las gestantes con MDE malaria y las infectadas por *P. falciparum* con las gestantes que no tuvieron malaria, con tendencias a presentar mayor número de embarazos previos en los grupos con malaria (valores de  $p$  prueba de Mann Whitney de 0,009 y 0,005 respectivamente).

Esta variable se categorizó en haber tenido o no embarazos previos. Las proporciones de gestantes con un embarazo previo o más que tuvieron MDE y MDE por *P. falciparum* fueron diferentes a las proporciones de las gestantes sin embarazos previos (valores de  $p$  chi cuadrado de 0,002 y 0,001 respectivamente) (Tabla 3-1).

### **Antecedentes de malaria**

Las gestantes con MDE refirieron en promedio  $0,50 \pm 0,8$  episodios de malaria en el último año (mediana de 0, RIQ: 0-1) y las gestantes sin malaria  $0,06 \pm 0,3$  eventos (mediana de 0, RIQ: 0-0). Según la especie parasitaria, las infectadas por *P. vivax* refirieron  $0,5 \pm 0,8$  antecedentes (mediana de 0, RIQ: 0-0) y las infectadas por *P. falciparum*  $0,4 \pm 0,7$  (mediana de 0, RIQ: 0-1) (Tabla 3-1). El número episodios de malaria en el último año de las gestantes con MDE y de cada subgrupos de acuerdo a la especie, tendieron a exceder significativamente el número de antecedentes de las gestantes sin malaria (valores de  $p$  prueba de Mann Whitney de 0,001 para todas las comparaciones).

El hecho de tener antecedente de malaria en el último año se asoció con el riesgo de presentar malaria e el embarazo actual en general y por cualquiera de las dos especies de *Plasmodium spp.* exploradas en este estudio (Tablas 3-2).

### **Control prenatal**

Se calcularon promedios de CPN de  $4,7 \pm 3,9$  (mediana de 4, RIQ: 3-6) entre las gestantes con MDE,  $4,9 \pm 3,8$  (mediana de 4, RIQ: 3-6) para aquellas con infección por *P. vivax*,  $4,6 \pm 3,7$  (mediana de 4, RIQ: 3-6) para las que tuvieron infección por *P. falciparum* y  $4,8 \pm 3,8$  (mediana de 4, RIQ: 3-6) para las gestantes que no tuvieron malaria. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin infección palúdica y de los subgrupos según la especie y el sin malaria (Valores de p prueba de Mann Whitney de 0,236, 0,334 y 0,456 respectivamente). Esta variable se categorizó en CPN adecuado o inadecuado de acuerdo a tener o no tener 4 citas o más, sin que encontraran diferencias entre los grupos (Tabla 3-2).

### 3.3.2 Análisis multivariados de factores de riesgo

#### Regresión logística para MDE

El análisis de regresión logística se hizo sobre un total de registros (o unidades de análisis) de 2117 gestantes (220 con MDE y 1897 sin MDE). Al final el modelo incluyó las variables antecedentes de malaria en el último año ( $M_1$ ), tiempo de residencia en ZM menor a 10 años ( $M_2$ ) y gravidez igual o mayor a uno ( $M_3$ ) (Tabla3-3). En el análisis se incluyeron 2002 gestantes que corresponde al 94,6% de la muestra inicial. Las 115 gestantes excluidas del análisis lo fueron básicamente por falta de información en cualquiera de las variables analizadas.

El modelo presentó una predicción de 90,4%. En la tabla de concordancia se encontraron 166 gestantes con malaria observadas frente a 57 estimadas para una sensibilidad de 34,3%. La tabla también mostró 1836 gestantes sin malaria observadas frente a 1752 gestantes sin malaria estimadas para una especificidad de 95,4%. El modelo consideró un caso estimado cuando la probabilidad calculada con el modelo fue mayor o igual que 0,5.

**Tabla 3-3: Modelo multivariado de MDE en Urabá**

VARIABLES	$\beta$	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
A. malaria en último año	2,382	0,200	142,319	1	0,001	10,82	7,32-16,01
Residencia menor a 10 años	0,498	0,195	6,540	1	0,011	1,65	1,12-2,41
Gravidez igual o mayor a uno	0,396	0,198	4,018	1	0,045	1,49	1,01-2,19
Constante del modelo	-3,177	0,186	291,764	1	0,001	0,042	

$\beta$ : coeficiente de  $\beta$ , ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: *odd ratio* o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%

El modelo logístico calculado para obtener una combinación lineal de las variables antecedente de malaria en el último año, gravidez igual o mayor a uno y tiempo de residencia en ZM menor a 10 años permitió estimar la probabilidad de una gestante de presentar malaria

La función logística expresó la probabilidad de enfermar bajo el conjunto de variables:  $M_1$  (antecedente positivo de malaria en el último año),  $M_2$  (residencia en la zona menor a 10 años) y  $M_3$  (gravidez igual o mayor a 1), y donde  $\beta_0$  corresponde al coeficiente de la constante del modelo.

Reemplazando los valores en la fórmula se tuvo:  $\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(3.177 - 2.382 - 0.498 - 0.396)}}$

La probabilidad estimada de que el resultado de tener MDE ocurriera como una función exponencial de las variables antecedente malaria en el último año, tiempo de residencia en zona endémica menor a 10 años y uno o más embarazos previos fue:  $\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-0.099}} = 0.53$

Aproximadamente 53% de las gestantes que poseían el perfil antes mencionado presentaron malaria durante el periodo de estudio.

La probabilidad con los coeficientes recalculados (Anexo F1) con relación al hecho de no tener antecedente de malaria, residir en la zona por más de una década o ser primípara fue :

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(-0.098 + 2.382 + 0.498 + 0.396)}} = \frac{1}{1 + e^{3.178}} = 0.04$$

El hecho que una gestante residiera en la zona por menos de 10 años, tuviera al menos un embarazo previo y presentara antecedente positivo de malaria en el último año aumentó la probabilidad de estar enfermo de MDE de 0,04 a 0,53, es decir incrementó este riesgo como promedio en un 1225%  $\left(\frac{0.49 * 100}{0.04}\right)$ .

#### **Regresión logística para infección materna por *P. vivax***

El análisis de regresión logística para MDE por *P. vivax* partió de un total de 1931 gestantes (154 con MDE por *P. vivax* y 1777 sin MDE), y se ingresaron las variables antecedente de malaria en el último año (M<sub>1</sub>), tiempo de residencia en ZM menor a 10 años (M<sub>2</sub>), gravidez igual o menor 1 (M<sub>3</sub>) y adolescencia (M<sub>4</sub>).

El modelo final incluyó las variables antecedentes de malaria en el último año (M<sub>1</sub>) y residencia en ZM menor a 10 años (tabla 3-4). El análisis se hizo con 1838 gestantes, 95,2% de la muestra inicial. Este modelo presentó una predicción de 91,2%. En la tabla de concordancia se encontraron 129 gestantes con infección por *P. vivax* observadas frente a 47 estimadas para una sensibilidad de 36,4%; y 1709 gestantes sin malaria observadas frente a 1629 gestantes sin malaria estimadas para una especificidad de 95,3%.

**Tabla 3-4: Modelo multivariado de infección materna por *P. vivax* en Urabá**

Variabes	B	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
A. malaria en último año	2,455	0,217	127,573	1	0,001	11,65	7,61-17,83
Residencia menor a 10 años	0,604	0,217	7,773	1	0,005	1,83	1,20-2,80
Constante del modelo	-3,131	0,129	587,582	1	0,001	0,044	

β: coeficiente de β, ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: *odd ratio* o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%

Con este modelo se calculó la probabilidad del modelo:  $\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(3.131 - 2.455 - 0.604)}} = \frac{1}{1 + e^{0.78}} = 0.48$



Este resultado estimó que 48% de las gestantes que tenían antecedente de malaria y que residían menos de 10 años en la zona presentaron infección por *P. vivax* durante el periodo de estudio.

La probabilidad de que una gestante tuviera infección por *P. vivax* con relación al hecho de no tener antecedente de malaria o residir en la zona por una década o más, con lo coeficientes de  $\beta$  (Anexo F2) recalculados fue:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(0.073+2.455+0.604)}} = \frac{1}{1 + e^{3.132}} = 0.04$$

El hecho que una gestantes residiera menos de 10 años en la zona y presentara antecedente positivo de malaria en el último año aumentó la probabilidad de tener MDE por *P. vivax* de 0,04 a 0,48 o que este riesgo se incrementara en un 1100%  $\left(\frac{0.44 * 100}{0.04}\right)$ .

**Regresión logística para infección materna por *P. falciparum***

Esta regresión se hizo sobre un total de 1811 gestantes (34 con MDE por *P. falciparum* y 1777 sin MDE). El modelo final incluyó las variables antecedentes de malaria en el último año (M<sub>1</sub>) y gravidez igual o mayor a 1 (M<sub>3</sub>) (Tabla 3-5). El análisis se hizo con 96,8% de la muestra de gestantes inicial.

El modelo presentó una predicción de 95,3%. En la tabla de concordancia se encontraron 33 gestantes con MDE por *P. falciparum* observadas frente a 8 es timadas para una sensibilidad de 24,2%, y 1720 gestantes sin malaria observadas frente a 1663 gestantes sin malaria estimadas para una especificidad de 96,7%.

**Tabla 3-5: Modelo multivariado de infección materna por *P. falciparum***

Variables	$\beta$	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
A. malaria en último año	1,997	0,411	23,652	1	0,001	7,36	3,29-16,46
Gravidez igual o mayor a 1	1,551	0,610	6,466	1	0,011	4,72	1,43-15,58
Constante del modelo	-5,476	0,589	86,409	1	0,001	0,04	

$\beta$ : coeficiente de  $\beta$ , ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: odds ratio o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%

La probabilidad calculada para el modelo fue:  $\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(5.476-1.997-1.551)}} = \frac{1}{1 + e^{1.928}} = 0.12$

Es decir, que 12% de las gestantes con antecedente de malaria y una gravidez igual o mayor a uno presentaron MDE por *P. falciparum* durante el periodo de estudio.

La probabilidad de una gestante con relación al hecho de no tener antecedente de malaria o ser primigrávida fue:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{(1.928+1.997+1.551)}} = \frac{1}{1 + e^{5.476}} = 0.004$$

Tener uno o más embarazos previos y presentar antecedente positivo de malaria en el último año aumentaron la probabilidad de una gestante de infectarse por *P. falciparum* de 0,004 a 0,12 o que este riesgo se incrementó como promedio en un 2900%  $\left(\frac{0.116 * 100}{0.004}\right)$ .

### 3.3.3 Sobrevida de MDE

#### Curvas de sobrevida de MDE

El análisis de Kaplan Meier se realizó en un total de 2024 gestantes ingresadas, las cuales presentaron datos sobre el tiempo de observación. Entre ellas se identificaron 1814 casos no censurados y 210 censurados. El tiempo promedio de sobrevida en relación con no tener malaria en el embarazo fue 38,5 semanas (IC95%: 38,3-38,8). La proporción de gestantes que no habían tenido malaria a la semana 40 de gestación fue 86,4%.

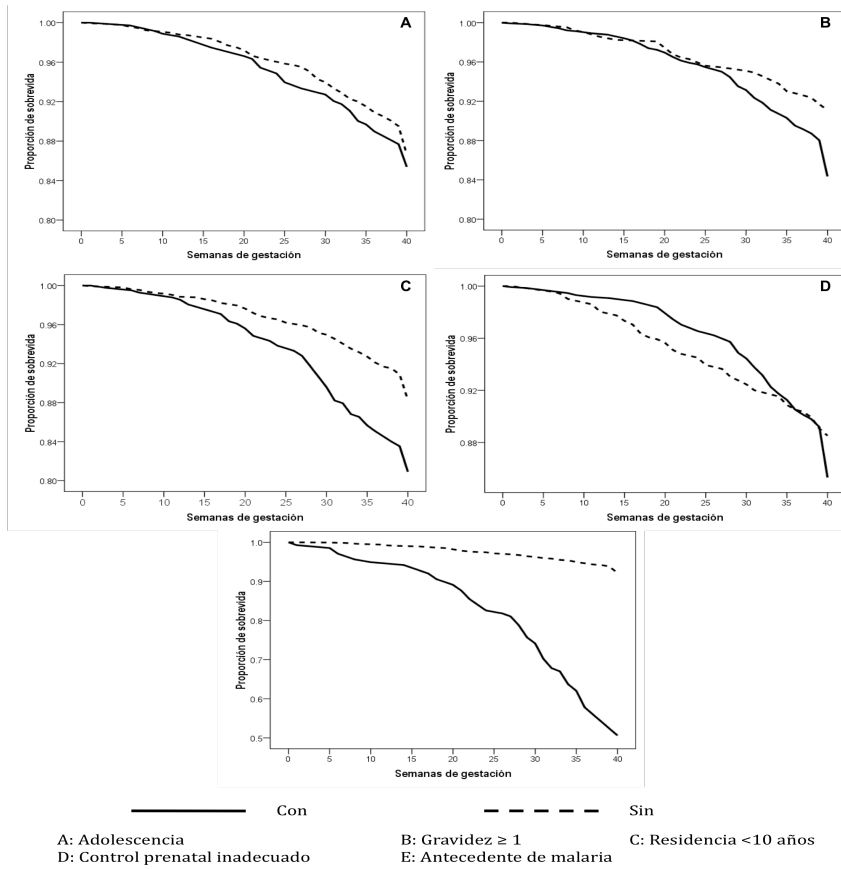
El análisis por grupos según las variables identificadas como factores de riesgo, encontró que el menor promedio de semanas de sobrevida fue del grupo de gestantes con antecedente de malaria en el último año (Tabla 3-6). Este mismo grupo tuvo el menor porcentaje de gestantes sin malaria a las 40 semanas de gestación. También se identificaron diferencias porcentuales importantes entre las gestantes con y sin ningún antecedente de embarazo y entre quienes residieron menos e igual o más de 10 años en ZM.

**Tabla 3-6: Promedio de tiempo sin MDE y porcentaje de gestantes sin malaria a las 40 semanas**

Estrato		Semanas sin MDE		% gestantes sin malaria a la semana 40
		Promedio	IC95%	
<b>Adolescencia</b>	Si	38.3	37.7-38.9	85.4
	No	38.6	38.3-38.8	86.7
<b>Gravidez mayor a 0</b>	Si	38.4	38.1-38.7	84.3
	No	38.7	38.4-39.2	91.1
<b>Menos de 10 año de residencia</b>	Si	37.7	37.1-38.3	80.9
	No	38.8	38.5-39.0	88.3
<b>CPN inadecuado</b>	Si	38.7	38.4-38.9	85.3
	No	38.2	37.8-38.7	88.5
<b>Malaria en el último año</b>	Si	33.8	32.2-35.4	50.6
	No	39.1	38.9-39.3	92.2

Se identificaron diferencias en las curvas de sobrevida de las gestantes según residir o no residir 10 años o más en ZM (valor de p prueba Log rank=0,001); tener o no tener antecedente de malaria en el año previo (valor de p prueba Log rank=0,001) y tener o no tener embarazos previos (valor de p prueba de Breslow=0,021) (Gráfica 3-1).

**Gráfica 3-1: Curvas de sobrevida sin MDE por categorías**



**Modelos de regresión de Cox de MDE**

En total se ingresaron 2024 gestantes para una sumatoria total de tiempo de observación de la gestación de 72728,81 semanas. La media de tiempo fue de 35,9 semanas con un mínimo de 1,43 semanas, un máximo de 44 semanas y una mediana de 38,4 semanas. Las variables evaluadas fueron: adolescencia, tiempo de residencia en ZM menor a 10 años, gravidéz igual o mayor a 1, antecedente positivo de malaria en el año anterior, 4 o más citas de control prenatal. El análisis de cada factor fue ajustado por las otras variables independientes estudiadas.

**Adolescencia**

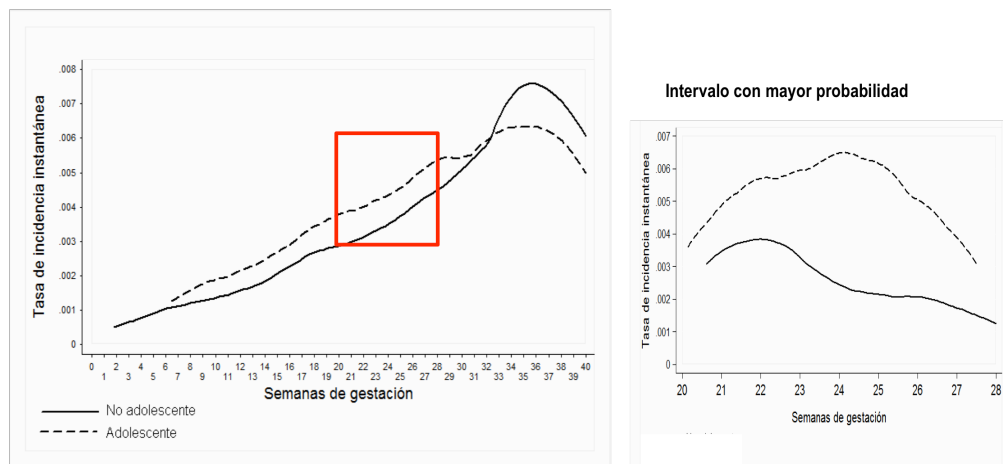
De acuerdo con el análisis de regresión de Cox la adolescencia no presentó mayor probabilidad de ser diagnosticada con malaria. (Tabla 3-7). Sin embargo, un análisis multivariado por períodos con el test de Mantel-Haenszel mostró que en el tercer trimestre el riesgo de malaria fue significativamente mayor en los en este grupo (RR<sub>MH</sub>: 1,99, IC95%: 1,13—3,50).

**Tabla 3-7: Comportamiento del riesgo de algunos aspectos maternos en función del trimestre**

Aspecto /Trimestre	HR <sub>Cox</sub> (IC95%)*			RR <sub>MH</sub> (IC95%)*		
	1er	2do	3er	1er	2do	3er
Edad maternal < 20 años	0,93 (0,21-4,11)	1,37 (0,60-3,10)	1,74 (0,95-3,19)	0,88 (0,16-4,99)	1,35 (0,62-2,93)	1,99 (1,13-3,50)
Residir en ZM < 10 años	0,70 (0,16-3,10)	1,87 (0,99-3,52)	1,80 (1,14-2,85)	0,69 (0,15-3,07)	1,95 (0,98-3,89)	1,73 (1,12-2,68)
Gravidez ≥1	1,12 (0,33-3,82)	1,19 (0,56-2,45)	2,33 (1,29-4,22)	1,14 (0,25-5,09)	1,16 (0,59-2,29)	2,02 (1,18-3,45)
A. malaria en el último año	10,11 (3,67-27,81)	5,63 (2,98-10,64)	8,9 (5,78-13,78)	9,32 (3,53-24,60)	6,09 (3,09-11,98)	9,10 (5,99-13,85)
CPN ≤ 3	0,30 (0,11-0,85)	0,75 (0,40-1,40)	1,54 (0,94-2,55)	0,28 (0,09-0,85)	0,74 (0,39-1,41)	1,55 (0,95-2,53)

IC95%: intervalo de confianza del 95%, HR<sub>Cox</sub>: Hazard ratio Cox; RR<sub>MH</sub>: riesgo relativo de Mantel- Haenszel  
\*ajustado por la variables las demás maternas estudiadas

En la Gráfica 3-2 se presenta el intervalo de tiempo en que una gestante adolescente tuvo mayor riesgo de ser diagnosticada con MDE. Como se observa el riesgo fue significativamente mayor en el intervalo entre las semanas 20—28 con HR<sub>Cox</sub> de 2,37 (1,04—5,38), con una mayor magnitud entre las semanas 24—28 con un HR<sub>Cox</sub> de 4,66 (1,33—16,36).

**Gráfica 3-2: Tasa de incidencia instantánea para MDE según estatutos de adolescencia**

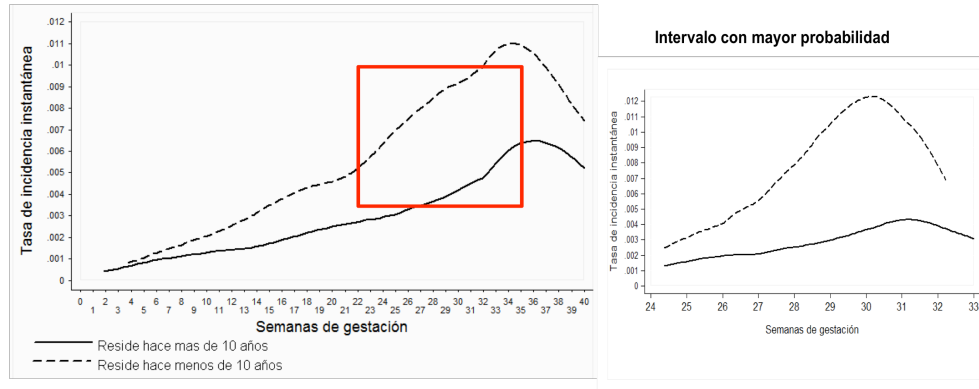
#### **Tiempo de residencia en ZM menor a 10 años**

Para el grupo de gestantes que vivieron en ZM menos de 10 años la probabilidad de sufrir malaria fue mayor que para aquellas con un tiempo mayor de residencia (RR<sub>MH</sub>: 1,62, IC95%: 1,13—2,33; HR<sub>Cox</sub>: 1,69 IC95%: 1,19—2,42). Mientras en los dos primeros trimestres probabilidad de malaria fue igual entre los grupos, en el tercero ésta fue mayor para el grupo de gestantes con residencia menor a una década (Tabla 3-7).

El intervalo en el que el riesgo de malaria se incrementa para el grupo de gestantes con menos de 10 años de residencia fue entre las semanas 24—33 con HR<sub>Cox</sub> de 2,15 (1,19—

3,91), alcanzando la mayor magnitud entre las semanas 27—31 con un  $HR_{Cox}$  de 2,60 (1,17—5,81) (Gráfica 3-3).

**Gráfica 3-3: Tasa de incidencia instantánea para MDE según tiempo de residencia en ZM**

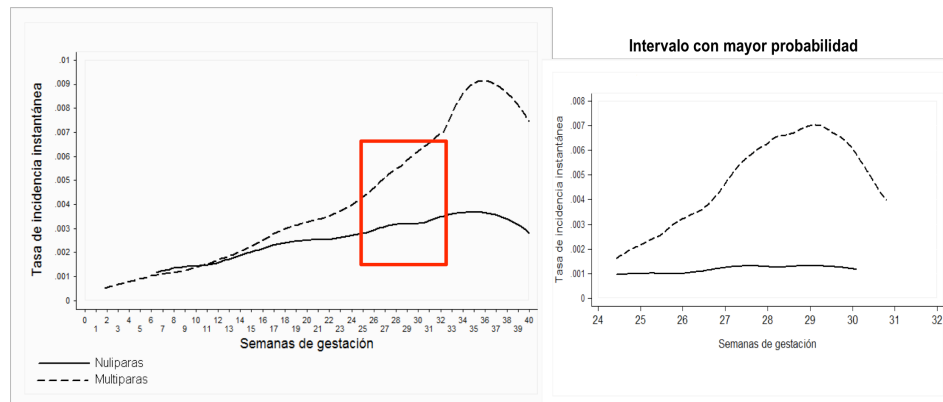


**Gravidez**

Los análisis ajustados de sobrevida y de Mantel- Haenszel mostraron que las gestantes con gravidez igual o mayor a uno tuvieron riesgo de ser diagnosticadas con malaria en comparación con las nulíparas ( $RR_{MH}$ : 1,62, IC95%: 1,08—2,44;  $HR_{Cox}$  ajustado: 1,63 IC95%: 1,07—2,48). El riesgo se identificó significativa en el tercer trimestre ( $RR_{MH}$ : 2,02 IC95%: 1,18—3,45;  $HR_{Cox}$  ajustado: 1,33 IC95%: 1,29—4,22) (Tabla 3-7).

La gráfica 3-4 muestra que el intervalo con mayor riesgo de malaria en las gestantes con una gravidez igual o mayor a uno fue entre la semana 25—32 de gestación con  $HR_{Cox}$  de 5,06 (1,75—14,69).

**Gráfica 3-4: Tasa de incidencia instantánea para MDE según gravidez**



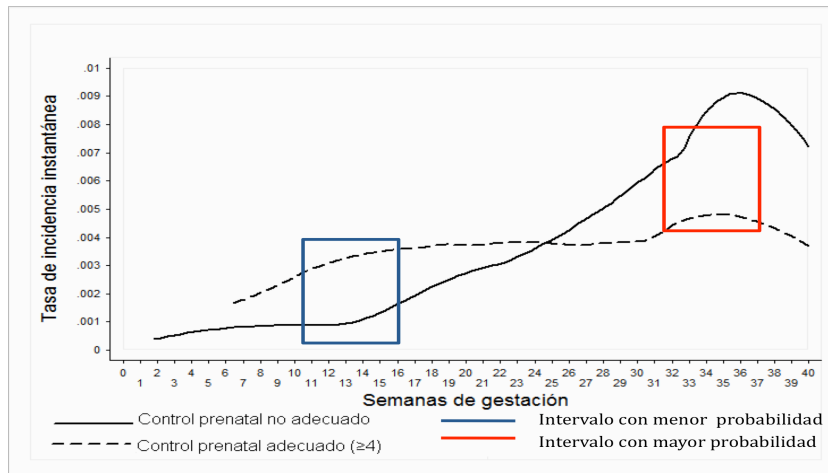
**Calidad del control prenatal**

Las gestantes que tuvieron un CPN inadecuado, según el criterio de haber tenido menos de 4 citas, tuvieron menor probabilidad de ser diagnosticadas con malaria en el primer trimestre

del embarazo. En el tercer trimestre este grupo presentó mayor probabilidad de malaria con una tendencia a la significancia estadística ( $HR_{Cox}$ : 1,54, IC95%: 0,94—2,55;  $p=0,08$ ).

En la gráfica 3-5 se destacan dos intervalos de tiempo distintos. El primer intervalo fue entre las semanas 11-16 del embarazo en el cual se identificó la menor probabilidad de presentar MDE en el grupo con CPN inadecuado ( $HR_{Cox}$ : 0,21, IC95%: 0,05—0,77;  $p=0,012$ ). El segundo fue entre las semanas 32-36 el cual mostró mayor probabilidad de MDE en las gestantes que tuvieron menos de 4 citas de control ( $HR_{Cox}$ : 4,04, IC95%: 1,20—13,54;  $p=0,008$ ).

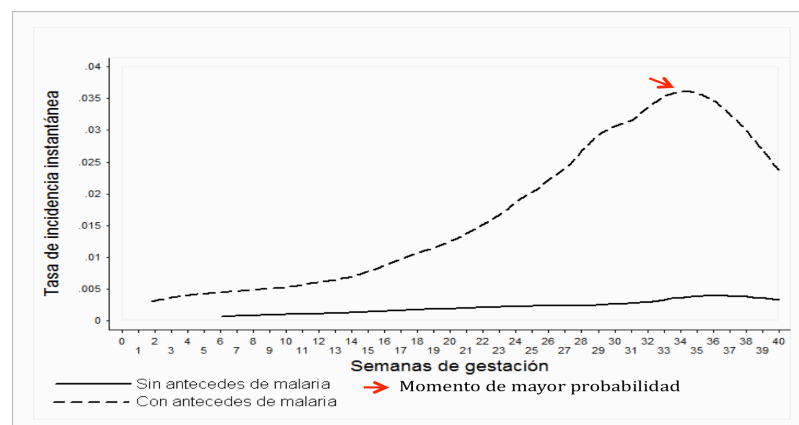
**Gráfica 3-5: Tasa de incidencia instantánea para MDE según calidad del control prenatal**



#### ***Antecedente de malaria en el año previo***

Durante toda la gestación el grupo de gestantes con antecedente de malaria en el último año presentó mayor riesgo de ser diagnosticado con malaria en comparación con el de aquellas gestantes sin dicho antecedente. El riesgo se acentuó en la medida que avanzó la gestación (Tabla 51) y encontró su valor más alto entre las semanas 32-33 con  $HR_{Cox}$  de 17,12 (3,44-85,26) (Gráfica 3-6).

**Gráfica 3-6: Tasa de incidencia instantánea para MDE según antecedente de malaria**



## 3.4 Discusión

### 3.4.1 Aspectos maternos asociados a malaria y su comportamiento por trimestres

Algunos aspectos maternos específicos han sido determinados como factores de riesgo de parasitemia durante el embarazo o el parto o de infección placentaria. Estos pueden dividirse en los que tienen mayor relación o dependencia con la susceptibilidad a la infección y los que están más en función de la exposición a la enfermedad o a su transmisión.

La mayor susceptibilidad a malaria de las gestantes ha sido explicada por el proceso de construcción de inmunidad de la frente a las distintas especies de *Plasmodium spp.*, el cual es influido por las características epidemiológicas de la ZM, la edad de la materna, la gravidez y el tiempo de residencia en la zona (Piñeros-Jiménez, 2008a). Otros, como la infección por VIH y el estado nutricional modulan la respuesta inmunológica de la materna afectando la susceptibilidad a la infección. Entre los aspectos asociados a la exposición se incluyen algunos individuales, familiares, colectivos y materiales que reflejan de algún modo los procesos históricos localizados de la transmisión y transmisibilidad de la enfermedad y su complejidad (Piñeros, 2010).

En este estudio se lograron identificar factores de riesgo específicos para MDE en la zona de Urabá. Se destaca el análisis multivariado que permitió plantear un modelo predictivo del riesgo de MDE y los análisis de sobrevivencia que permitiera identificar el comportamiento de los factores de riesgo en función del tiempo de gestación. Se decidió realizar estos análisis con base en el tiempo de gestación debido a que la intención era obtener información útil para identificar no sólo grupos de riesgo sino los momentos en que este era mayor y se debería focalizar las intervenciones de vigilancia y control.

#### ***Edad materna***

En zonas hiperendémicas y con transmisión estable de malaria se ha reportado que MDE es más frecuente entre las menores de 20 años (Desai, 2007); y que este grupo etáreo tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones (Stekette, 1996a). En Ghana, una edad igual o mayor a 25 años ha sido reconocida como un factor protector para malaria en el embarazo (Clerk, 2009). La adolescencia como factor de riesgo de MDE también se ha reportado en zonas hipo y mesoendémicas, principalmente de India (Hamer, 2009). Al contrario de estos hallazgos, en la Amazonía algunos estudios han mostrado que las mujeres con MDE tuvieron promedios de edad superiores a los de las gestantes sin malaria, los cuales fueron superiores a 24 años (Jarude, 2003; Parekh, 2007).

En este estudio aunque no se registró diferencia en los promedios de edad entre gestantes con y sin malaria, cuando las gestantes se agruparon de acuerdo a tener o no menos de 20 años, se encontró que la adolescencia se comportaba como factor de riesgo para malaria en el tercer trimestre del embarazo. El análisis de Cox mostró que este aspecto influyó en la supervivencia de malaria, sobre todo en el intervalo entre las semanas 24 y 28. Las adolescentes presentaron una tendencia a tener mayor frecuencia de casos *P. vivax*.

Estos hallazgos confirman la asociación de adolescencia con malaria en las gestantes, reportada en estudios realizados en zonas con distintas características de endemia y

transmisión de malaria y describen de forma más detallada el comportamiento de este factor riesgo respecto a la semana de gestación y la especie parasitaria. Además, trae implícita la construcción de inmunidad protectora en función al reto inmunológico a lo largo de la vida, el cual se refleja principalmente en la disminución o ausencia de síntomas y signos clínicos debido a la infección (Agudelo, 1997).

El proceso de adquisición de inmunidad ha sido ampliamente estudiado en zona con características epidemiológicas diferentes a la de la zona de Urabá, zonas donde se ha creído tradicionalmente que el comportamiento de la relación hospedero-parásito es diferente. Sin embargo, algunos estudio de la amazonía brasilera (con características epidemiológicas de malaria muy similares a las de Urabá) han mostrado que la prevalencia de infección y la frecuencia de infecciones sintomáticas tienden a disminuir con la edad, al mismo tiempo que los títulos de inmunoglobulinas tanto contra *P. falciparum* y como contra *P. vivax* se incrementan significativamente (Laeida-Andrade, 2009).

A diferencia de lo planteado por Rogerson y colaboradores (2007), las mujeres de zonas hipo o mesoendémicas con transmisión inestable o estacional, llegan a la gestación con algún grado de inmunidad adquirida contra las especies circulantes de *Plasmodium spp.*, y por tanto el riesgo de desarrollar infección y de enfermar en la materna es mayor a edades más tempranas.

Esta consideración es muy importante y sugiere la necesidad de fortalecer las acciones de vigilancia activa de malaria durante el control prenatal en el grupo de adolescentes.

### **Tiempo de residencia**

Como la zona de estudio se ha caracterizado por un proceso constante de migración desde regiones endémicas y no endémicas para malaria (García, 2005), se decidió establecer los años de residencia en ZM como una variable que permitiera definir indirectamente el grado de exposición de las gestantes a la infección. Este aspecto había sido estudiado con anterioridad en relación a la epidemiología de la malaria en la misma zona (Tobón, 2006), y en otras regiones con frecuente población flotante, como la amazonía (da Silva-Nunes, 2008).

La comparación del promedio de años de residencia reveló que las gestantes con malaria y con infección por *P. vivax* vivieron menos tiempo en ZM que las no se infectaron, sugiriendo que la adquisición de inmunidad contra *Plasmodium spp.* puede presentar el mismo patrón en función del tiempo que se ha observado en la población general de zonas hipoendémicas y con mayor frecuencia de infecciones por *P. vivax* (Ladeia-Andrade, 2009; Lin, 2010).

Los análisis crudos y los ajustados revelaron que vivir en la zona menos de 10 años era un factor de riesgo para que la gestante se infectara por *Plasmodium spp.*, y específicamente por *P. vivax*. Así mismo se encontró que la sobrevida de las gestantes con esta característica fue significativamente menor respecto a malaria, y que la probabilidad de infectarse fue mayor en el tercer trimestre, cuando la infección fue más frecuente en las gestantes de Urabá. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en la amazonía brasileña, donde el riesgo de malaria por *P. vivax* se incremento en las personas con 5 años o menos de residencia en la ZM, independientemente de la edad, mientras el riesgo de la infección por *P. falciparum* se relacionó con vivir en ZM menos de una década (da Silva-Nunes, 2008).

El hecho que las gestantes que residían en la zona menos de una década tuvieran un mayor número de antecedentes de malaria respecto a las que residieron por u tiempo mayor (0,88



vs. 0,54; valor de p prueba t de Student= 0,086), y que un mayor porcentaje de ellas tuvieran este antecedentes (46,0% vs. 23,2%, valor de p prueba de chi cuadrado de Pearson=0,006), lo cual indica que las mujeres con menos tiempo de residencia en la zona sufren con más frecuencia de malaria, debido a la escasa inmunidad frente al parásito y que dicha inmunidad se construye en función del tiempo más que en función del número de episodios.

### **Gravidez previa**

El número de embarazos previos se ha asociado a mayores probabilidades de parasitemia materna o de infección placentaria. En zonas hiperendémicas donde *P. falciparum* es el agente más prevalente, la gravidez ha sido considerada en términos del reto antigénico y la construcción un tipo específico de inmunidad en la placenta evidenciada en distintos estudios epidemiológicos (Desai, 2007).

En zonas de endemia baja o media y con transmisión inestable o estacional, donde *P. vivax* es tan o más prevalente que *P. falciparum*, la relación entre gravidez y malaria ha sido escasamente reportada (Fernández, 2001; Parekh, 2007). A diferencia de lo que en zonas de alta endemia se ha reportado, en Urabá se encontró que gestantes con parasitemia periférica tuvieron mayor número de embarazos previos que quienes no se infectaron, y que la gravidez previa igual o mayor a 1 era factor de riesgo para MDE y para infección por *P. falciparum* tanto en los análisis crudos como ajustados.

Este mayor riesgo asociado a una mayor gravidez puede explicarse por razones diferentes a la mera susceptibilidad individual a la infección. La exposición diferencial entre multigrávidas y primigravidaz, que dependen de la realidad socioeconómica puede brindar un explicación coherente respecto a esta hallazgo. Algunas características del contexto familiar que permiten ligar por vías indirectas las dinámicas domésticas al proceso de exposición a la enfermedad: las gestantes con mayor gravidez pertenecieron con mayor frecuencia a familias nucleares que las gestantes primigrávidas (66,7% vs. 42,2%, valor de p de la prueba de chi cuadrado de Pearson= 0,004), componían más frecuentemente familias con índices altos de dependencia económica (66,9% vs. 41,9%, valor de p de la prueba de chi cuadrado de Pearson= 0,004) y con necesidades básicas insatisfechas (52,3% vs. 26,7%, valor de p de la prueba de chi cuadrado de Pearson= 0,003).

La actividades diarias de acuerdo al género observada en estos contextos exponen con mayor frecuencia a las mujeres a los vectores responsables de la transmisión de *Plasmodium spp.* (Vlassoff, 1994), explicando la mayor frecuencia de infección en multigrávidas, observada en el estudio.

La familia nuclear en la zona rurales latinoamericanas se caracterizan por tener menos redes de apoyo en comparación con las familias extensas y sus miembros asumen un rol más activo (Román-Saavedra, 2002). En este escenario, donde además prevalece la pobreza y la alta dependencia, las mujeres, independientemente del estado de embarazo, viven una gran desigualdad al interior de la familia ya que sobre ellas recae toda la carga de tareas domésticas, además de actividades dirigidas a la suplencia de necesidades básicas como la recolección de agua y el cuidado de huertas domésticas (Jelin, 1994). Esta es la característica de las familias rurales se ha observado para la región de Urabá, principalmente la ubicadas en el piedemonte de la Serranía del Abibe (Jaramillo-Ceballos, 2007).

### **Antecedente de malaria en el último año**

Si bien las preguntas sobre el antecedente de malaria apuntaban a explorar la relación entre la inmunidad antimalárica y la ocurrencia del episodio, como había sido planteado con anterioridad en otros estudios epidemiológicos de malaria en la región (Tobón-Castaño, 2006b), los resultados encontrados mostraron la relación entre la mayor exposición, reflejada por el mayor número de antecedentes de malaria en el año previo, y la infección en la gestante.

Tanto en el grupo de gestantes con MDE sin especificar la especie parasitaria, como en los subgrupos de gestantes infectadas por cada especie, se encontraron promedios de número de antecedente malaria en el último año muy superiores a los de las gestantes que no se infectaron. El hecho de tener al menos un antecedente se identificó como factor de riesgo, ya que las frecuencias de infección en las gestantes con esta característica fue entre 6 y 11 veces superiores a su contraparte. Las gestantes que presentaron esta característica tuvieron el menor promedio de semanas antes de identificar parasitemia positiva por primera vez y el menor porcentaje de mujeres que finalizaron la gestación sin malaria. A diferencia de los otros aspectos maternos indagados, el riesgo asociado a éste se presentó durante todo el tiempo de gestación. Incluso se puede afirmar que fue el principal factor de riesgo identificado para los casos de MDE en Urabá.

La relación entre una historia de malaria positiva y la infección en la gestantes ya había sido reportada por otros estudios realizados en la región de las Américas. Fernández y colaboradores reportaron en Honduras, que las gestantes con este antecedente tenían un riesgo 3 veces mayor de sufrir infección por *Plasmodium spp.* (Fernández, 2001). Mientras en Perú, Parekh y colaboradores encontraron que si bien no existían diferencias en la frecuencia de malaria entre las gestantes con y sin antecedente de infección previa por *P. vivax*, aquellas que reportaron una infección previa por *P. falciparum* tuvieron 2,5 veces más MDE (Parekh, 2007).

Según estos estudios, la mayor prevalencia de malaria en estas gestantes pudo deberse a la mayor participación de la mujer en actividades al aire libre como la pesca y las actividades agrícolas (Parekh, 2007). El 98,2% de las gestantes de este estudio no realizaba alguna actividad económica formal, sin embargo se identificó que las gestantes con antecedente de malaria residían con una frecuencia 4,5 veces mayor en las veredas ubicadas en el piedemonte de la serranía del Abibe, donde históricamente se localiza el mayor riesgo de transmisión de malaria en los municipios de la región de Urabá (Programa de ETV Turbo, 2009; Programa ETV Necoclí, 2009), y además habitaban 2,3 veces más viviendas catalogadas como de mala calidad por tener pisos de tierra, paredes de chonta o palma y techos de palma las cuales en la región de estudio se han relacionado con mayor exposición a *Anopheles* y mayor prevalencia de la enfermedad (Franco, 1986).

### **Control prenatal**

El no acceso a CPN o su mala calidad han sido identificados como factores de riesgo para diferentes eventos adversos de la salud materno-infantil, que podrían ser evitados por intervenciones tempranas, tales como: anemia y desnutrición materna, BPN, RCIU, parto prematuro, mortalidad materna, mortalidad prenatal (Drehmer, 2010; Fonseca, 2010). En el caso de malaria estos aspectos no se han relacionado con su mayor frecuencia en la embarazada durante el seguimiento prenatal o en el momento del parto.

En este estudio no se encontraron diferencias en el promedio de consultas prenatales entre las gestantes con y sin MDE ni se relacionó la mala calidad del control prenatal con este

evento. Sin embargo el análisis de riesgo en función del tiempo de gestación revelaron dos aspectos interesante. Primero, que entre las mujeres que asistieron a 3 CPN o menos, se diagnosticó con menos frecuencia malaria en el primer trimestre del embarazo, lo cual probablemente se debió a que en ellas fue menos frecuente la vigilancia activa de esta enfermedad durante el seguimiento y por tanto identificaron menos casos. Según Brabin y colaboradores, el seguimiento y control del embarazo es esencial para asegurar la efectividad de intervenciones dirigidas al control de la malaria (Brabin, 2008). La introducción de medidas antimaláricas desde las primeras semanas de gestación ayuda a disminuir la aparición de complicaciones como el aborto. De acuerdo con esto autores, en las regiones con transmisión inestable es urgente asegurar estrategias integradas de vigilancia de malaria y cuidado prenatal. Los hallazgos de este estudio apoyan este argumento dado que la baja calidad de la asistencia del embarazo desde los primeros momentos gestación, parece no permitir la identificación temprana de esta infección, y menos cuando esta se presenta de forma asintomática.

En segundo lugar, se encontró que en un momento del tercer trimestre del embarazo, el control prenatal inadecuado se relacionó con una mayor frecuencia de MDE. En las gestantes con esta característica no se identificaron otras condiciones de la gestante que ayudara a clarificar la forma como influye sobre el riesgo de malaria. Esta relación no había sido reportada anteriormente y su estudio es necesario.



## 4. Capítulo 4: Impactos de MDE en la materna, el embarazo y el neonato.

### Resumen

Anemia materna, bajo peso al nacer, parto pretérmino, aborto, mortinatos y malaria congénita son algunos de los impactos que se han asociado a malaria en la embarazada. En las regiones endémicas colombianas se desconocen cuales de estos son los impactos más frecuentes e incluso poco se conocen el perfil de estos para la región de las Américas. En este capítulo se identifican los impactos de la MDE en la gestante, el embarazo y el neonato para la de la región de Urabá.

### 4.1 Introducción

Anemia materna de cualquier grado es la complicación más frecuente y se reporta en casi 50% de las gestantes maláricas. También, paludismo gestacional puede resultar en abortos, mortinatos e infección congénita. La infección placentaria por *Plasmodium spp.* y la anemia se relacionan con una mayor probabilidad de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad, y con un riesgo dos veces mayor de mortinatos (Piñeros-Jiménez, 2008a).

Los impactos de la infección por *Plasmodium spp.* sobre la materna, el curso del embarazo y el neonato están determinados por las características de endemia y transmisión de la zona endémica y por la especie parasitaria.

En zonas de alta endemia y transmisión estable, donde *P. falciparum* es la especie más predominante, anemia materna y bajo peso al nacer son los impactos más frecuentemente asociados a MDE. Mientras, en zonas de endemia baja o media y con transmisión inestable, abortos, mortinatos y parto pretermino son más prevalentes.

En Latinoamérica, entre las gestantes maláricas se han reportado frecuencias de abortos entre 1 y 16%, de mortinatos entre 0,2 y 20% y de bajo peso al nacer entre 1 y 27,5%. Además se ha diagnosticado parto prematuro entre 1 y 28,7% de las gestantes infectadas (Anexo A3). Además, aunque rara, infección congénita se reportó 1 de 30 neonatos de madre maláricas en Honduras (Fernández, 2001). En Colombia la información sobre estos impactos es desconocida.

En este capítulo se presenta los resultados de los análisis efectuados para establecer los impactos de malaria sobre la materna, el curso del embarazo, el feto y el neonato en la región de Urabá, Colombia.

## 4.2 Materiales y métodos:

Con base en la muestra obtenida para el estudio longitudinal prospectivo diseñado para estimar la frecuencia de malaria en las gestantes (ver ítem 1.2), se establecieron los impactos sobre la materna, el curso del embarazo, el feto y el neonato que se correlacionaron con MDE.

### 4.2.1 Aspectos metodológicos

#### *Fuentes de datos*

Las gestantes que participaron en este análisis fueron aquellas incluidas en el estudio descriptivo y fueron ingresadas a partir de las mismas fuentes (ítem 1.2). Los neonatos ingresados fueron los hijos de las gestantes estudiadas que nacieron en las salas de parto de los hospitales locales.

#### *Población de referencia*

Todas las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios y sus neonatos.

#### *Unidades de análisis*

La unidad de análisis fueron las gestantes que cumplieron los criterios de ingreso del estudio longitudinal (ítem 1.2) y los neonatos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### *Neonatos*

##### Criterios de inclusión:

- Hijo de gestante de la cohorte.
- Parto hospitalario.
- Aceptación informada y voluntaria de la madre o del adulto acudiente para participación del neonato.

##### Criterios de exclusión:

- Retiro voluntario del consentimiento informado.

Para la búsqueda de infección congénita el neonato debió cumplir con los siguientes criterios:

- Residir en los tres municipios de estudio.

No sufrir enfermedad concomitante grave diferente a malaria.

#### *Búsqueda y seguimiento de gestantes*

Durante el CPN las gestantes fueron seguidas y evaluadas clínica y parasitológicamente por los médicos de campo. A partir de la semana 20 de embarazo se midió la hemoglobina materna, tal cual lo ha recomendado el CLAP para hacer el diagnóstico de anemia gestacional. En las salas de parto se estableció el tiempo y tipo de desenlace obstétrico (aborto, mortinato, parto con recién nacido vivo) y se evaluaron clínica y antropométricamente los recién nacidos (Anexo D1).

A Todos los recién nacidos se les determinó: 1) peso, talla y perímetro cefálico, y se clasificaron de acuerdo a percentiles con las tablas de Williams (William, 1982); 2) adaptabilidad neonatal de acuerdo al test de APGAR (Tabla 4-1); 3) madurez neonatal de acuerdo a la tabla de Capurro (Tabla 4-2), 4) estado de salud general mediante un examen clínico con énfasis en valoración de ictericia, palidez, hepatomegalia y esplenomegalia. Los médicos y bacteriólogos de campo fueron estandarizados para la realización de estas mediciones por pediatras con experiencia en neonatología.

A los neonatos cuyas madres fueron diagnosticadas con MDE se les tomó gota gruesa de cordón umbilical, gota gruesa de sangre periférica. Además fueron seguidos clínica y parasitológicamente los primeros 21 días de vida para indagar la presencia de infección congénita por *Plasmodium spp.* en sangre periférica neonatal (Anexo D4).

**Tabla 4-1: Test de APGAR para la valoración del neonato**

Elementos evaluados	0 puntos	1 punto	2 puntos
• Frecuencia cardíaca/min.	0	< 100	> 100
• Respiración	Apnea	Irregular, Superficial, Lenta	Vigorosa, grita
• Color de la piel, Aspecto externo	Blanco o Azul oscuro	Cianótico, Extremidades azules, Tronco sonrosado	Sonrosado
• Tono muscular, Actividad	Flácido, Ausencia de motricidad	Moderada, Discreta flexión de las extremidades	Buena, Motricidad espontánea
• Excitabilidad refleja, Estímulo en nariz, boca, Succión, muecas faciales	Falta	Moderada, Solo algún gesto facial	Buena, Muecas, tos, estornudos

Un puntaje se da para cada elemento evaluado al minuto y a los cinco minutos del nacimiento. Si hay problemas con el neonato, se da un puntaje adicional a los 10 minutos. Un puntaje de 7 a 10 se considera normal, de 4 a 7 requiere algunas medidas de resucitación, y igual o menor de tres requiere resucitación inmediata.

**Tabla 4-2: Test de Capurro**

Puntos	0	1	2	3	4	5
<b>Piel</b>	Roja Transparente	Lisa, sonrosada, Venas visibles	Descamación superficial y Enrojecimiento, pocas venas Visibles	Pálida, zonas con grietas, venas raras	Pigmentada agrietamiento ausencia de venas	Coriácea, agrietada, arrugada
<b>Lanugo (hombro)</b>	No	Abundante	Escaso	Zonas libres	Casi ninguno	
<b>Surcos de la planta del pie</b>	No	Líneas rojas finas	Solo surco transversal anterior	Surcos en los 2/3 distales del pie	Surcos en toda la planta	
<b>Pezón</b>	Apenas visible	Sólo araña superficial	1 - 2mm	3 - 4mm areola visibles	> 5mm areola bien desarrollada	
<b>Oreja</b>	Plana pliegues	Borde enrollado ligeramente	Borde bien enrollado, blanda, reformable	Plegable, firme	Rígida, cartílago firme	
<b>Genitales femeninos</b>	Clítoris y labios menores prominentes		Labios menores y mayores similares	Labios mayores más anchos que los menores	Los labios mayores cubren a los menores y al clítoris	

<b>Genitales masculinos</b>	Escroto no plegable	Testículos en descenso, escasos pliegues en el escroto	Testículos en escroto, pliegues	Testículos desplazables pliegues profundos en el escroto
-----------------------------	---------------------	--	---------------------------------	--

Para establecer la edad neonatal se aplica la siguiente formula: Edad (semanas)= 208+puntaje/7

### **Variables resultados**

Los impactos correlacionados con la presencia o no de infección materna se resumen en el Anexo E2.

### **Procedimientos:**

*Cálculo de la edad gestacional:* la edad gestacional se estableció con base a la fecha de la última menstruación. En los casos que hubo ecografía del primer trimestre del embarazo se prefirió utilizar la edad calculada con ésta.

*Gota gruesa sangre de cordón umbilical:* de la vena umbilical, después de cortar el cordón, se tomó con jeringa de insulina 1 ml de sangre total de allí se hicieron dos gotas gruesas (Tobian, 2000).

*Gota gruesa de sangre periférica del neonato:* previa asepsia y antisepsia, se hizo una punción capilar en el talón, se descartó la primera gota de sangre y las siguientes se utilizaron para las gotas gruesas (Lamikanra, 1993).

*Tinción y lectura de gotas gruesas:* las gotas gruesas se con la tinción de Field. La lectura se hizo en un microscopio de luz a una magnificación de 100 x. Para calcular la parasitemia en gota gruesa, se contaron parásitos por cada 200 leucocitos luego este valor se puso en términos de 8000 leucocitos/ $\mu$ l para obtener parásitos/ $\mu$ l. Para *P. falciparum* la parasitemia se calculó con las formas asexuadas únicamente, y para *P. vivax* se calculó con todas las formas parasitarias. La gota gruesa se consideró negativa cuando no se observó ninguna forma en mínimo 200 campos microscópicos o cuando sólo hubo gametocitos de *P. falciparum* (López-Antuñano, 1988).

*Hemoglobina materna:* se midió por una técnica fotolorimétrica con equipos Drabkin Novalab® Equipo RA 50 de Bayer de la serie 14116.

*Peso neonatal:* Se utilizaron balanzas mecánicas las cuales eran calibradas semanalmente por el personal auxiliar de los hospitales. El recién nacido era acostado desnudo y sin pañal cuidando que todo el cuerpo estuviera dentro de la charola, y se consignaba el peso obtenido. El procedimiento de repetía dos veces y se habían incongruencias de más de 100 gramos entre las dos medidas se realizaba una tercera medición.

*Longitud neonatal:* El recién nacido era colocado en posición supina, con el cuerpo alineado en posición recta sobre el eje longitudinal del infantómetro, de manera que los hombros y la cadera tengan contacto con el plano horizontal y que los brazos se encuentren a los lados del tronco. La coronilla de la cabeza debe tocar la base fija del infantómetro, se extendían las piernas, vigilando que las rodillas no se flexionaran y se recorría la base móvil del infantómetro, de manera que se ejerciera una leve presión sobre los talones. La medición se aproximaba al 0,1 cm más cercano, y se hacía por duplicado.



*Perímetro cefálico neonatal:* sin que la cabeza estuviera en contacto con la incubadora se hizo esta medición con una cinta métrica de teflón. La cinta se colocó en el perímetro máximo de la cabeza y usando como referencia el punto máximo del occipucio y la glabella. La cinta se situó en plano horizontal, de manera que se encontrara a la misma altura de ambos lados de la cabeza. El inicio coincidía con la parte frontal de la cabeza y ahí era donde se realiza la lectura.

*Clasificación del peso al nacer en relación a la edad gestacional:* en el momento de la digitación de los datos el investigador clasificó los pesos neonatales en relación a la edad gestacional usando las tablas de Williams (1982)

### **Plan de análisis**

Las diferencias entre variables continuas fueron determinadas mediante las pruebas t de Student o en su defecto Mann-Whitney de acuerdo a las varianzas de los datos determinada por la prueba de Levene. Se comparó la proporción de los impactos entre las gestantes con y sin MDE por medio de tablas de contingencia de 2x2 y la prueba de chi cuadrado. Se calcularon *odds ratio* para estimar la magnitud de la asociación. Se hicieron análisis multivariados con la técnica de regresión logística binaria y análisis multivariados tipo ANOVA para ajustar por posibles factores de confusión como: adolescencia, CPN inadecuado, primigravidez, y la presencia de otros eventos durante la gestación (amenaza de parto prematuro, alteraciones hipertensivas, infección del tracto urinario, infecciones vaginales y anemia materna).

Con la formula (Pértegas-Díaz, 2003): 
$$z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n} - z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}$$
 se calculó un valor de  $z_{1-\beta}$  donde:

n: tamaño de muestra utilizado

$p_1$ : proporción de gestantes con MDE que desarrollan el evento adverso

$p_2$ : proporción de gestantes que no se infectaron que desarrollan el evento adverso

p:  $(p_1+p_2)/2$

$z_{1-\alpha}$ : 1,96

A partir de este valor se determinó el poder asociado recurriendo a tablas de la distribución normal (Anexo B3).

## **4.3 Resultados**

Durante el seguimiento hubo un considerable número de perdidas de gestantes y de datos. De las 2117 gestantes ingresadas al estudio sólo 1660 fueron captadas en el momento del desenlace obstétrico y obtuvieron datos sobre el nacimiento y las características del neonato, y en 1634 gestantes se midió la hemoglobina luego de la semana de 20 de EG (Gráfica 4-1). En la tabla 4-3 se resumen las características generales de las mujeres evaluadas en el parto e ingresadas en este análisis.

Gráfica 4-1: Datos de evaluación de impactos de malaria en el embarazo

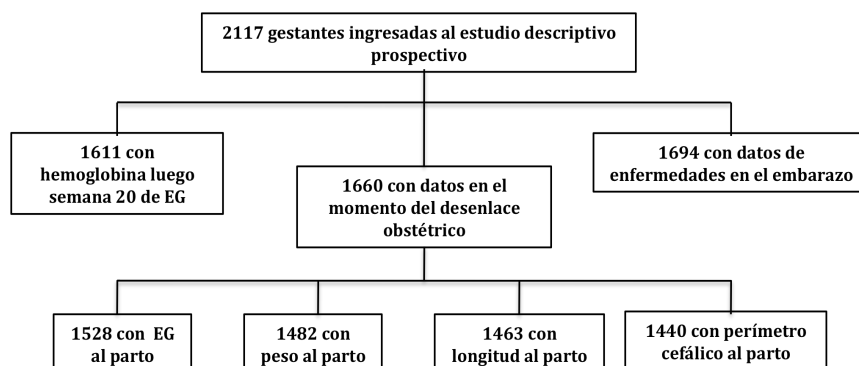


Tabla 4-3: Características generales de las gestantes con y sin evaluación en el momento del parto

Característica	Gestantes evaluadas en el parto (n=1660)	Gestantes perdidas (n=457)	Valor de P
Edad maternal (años), media ± DE	23.4 ± 6.3	22.6 ± 6.2	0.01
Gestaciones previas, media ± DE	1.9 ± 2.0	1.9 ± 2.3	0.963
Años de residencia en ZM, media ± DE	17.7 ± 9.0	17.6 ± 8.4	0.868
Citas de CPN, media ± DE	4.5 ± 1.8	5.2 ± 1.5	0.001
A. de malaria en el último año, (%)	6.8	8.3	0.240
Trastornos hipertensivos, %	6.4	6.6	0.924
Infecciones del tracto urinario, %	20.0	41.6	0.001
Amenaza de parto pretermino, %	13.4	23.8	0.001

A: antecedente, CPN: control prenatal, DE: desviación estándar, ZM: zona maláricas

### 4.3.1 Impactos de malaria sobre la gestante, el curso del embarazo

Se evaluó el impactos de malaria sobre la hemoglobina materna, la anemia materna, la edad gestacional al el parto, parto prematuro, el desenlace obstétrico y la correlación con otras enfermedades durante el embarazo.

#### ***Hemoglobina y anemia gestacional***

Se calcularon una cifras promedios de hemoglobina luego de la semana 20 de embarazo de  $10,48 \pm 1,61$  g/dL para las gestantes con MDE y  $10,7 \pm 1,45$  g/dL para las gestantes sin MDE (Tabla 4-4), observándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos promedios (valor de p prueba t de Student=0,05). Esta diferencia persistió cuando el análisis se ajusto por adolescencia, calidad del control prenatal, gravidez y el tiempo de residencia en la zona maláricas (p=0,046).

**Tabla 4-4: Impactos de MDE en las gestantes, el curso del embarazo y el neonato, análisis continuo**

Variable	Grupo (n)	Media	Valor p prueba de Levene	Valor p prueba t de Student	Valor de p prueba de Mann Withney
<b>Hb luego de la semana 20 (g/dL)</b>	Con MDE (n=165)	10,48	0,146	0,05	--
	Sin MDE (n=1446)	10,72			
<b>EG al parto (semanas)</b>	Con MDE 1(n=149)	38,5	0,469	0,228	--
	Sin MDE (n=1369)	38,8			
<b>Peso neonatal (g)</b>	Con MDE (n=153)	3049,9	0,131	0,004	--
	Sin MDE (n=1329)	3172,3			
<b>Longitud neonatal (cm)</b>	Con MDE (n=152)	48,5	0,07	--	0,001
	Sin MDE (n=1311)	49,5			
<b>Perímetro cefálico neonatal (cm)</b>	Con MDE (n=148)	33,4	0,474	0,287	--
	Sin MDE (n=1292)	33,6			

Hb: hemoglobina, EG: edad gestacional, MDE: malaria durante el embarazo

También se compararon la hemoglobina entre los subgrupos de acuerdo a la especie de *Plasmodium spp.*, y se encontró que las gestantes infectadas por *P. vivax* presentaron un promedio de hemoglobina inferior al de las gestantes infectadas *P. falciparum* (tabla 4-5).

**Tabla 4-5: Impactos de malaria según la especie de *Plasmodium spp.*, análisis continuo**

Variable	Grupo (n)	Media	Valor p prueba de Levene	Valor p prueba t de Student	Valor de p prueba de Mann Withney
<b>Hb luego de la semana 20 (g/dL)</b>	<i>P. vivax</i> (n=131)	10,48	0,146	0,05	--
	<i>P. falciparum</i> (n=34)	10,72			
<b>EG al parto (semanas)</b>	<i>P. vivax</i> (n=118)	38,6	0,012	--	0,639
	<i>P. falciparum</i> (n=31)	38,0			
<b>Peso neonatal (g)</b>	<i>P. vivax</i> (n= 122)	3040,3	0,062	0,671	--
	<i>P. falciparum</i> (n= 31)	3088,2			
<b>Longitud neonatal (cm)</b>	<i>P. vivax</i> (n=121)	48,5	0,857	0,577	--
	<i>P. falciparum</i> (n=31)	48,2			
<b>Perímetro cefálico neonatal (cm)</b>	<i>P. vivax</i> (n=119)	33,5	0,528	0,451	--
	<i>P. falciparum</i> (n=30)	33,2			

Hb: hemoglobina, EG: edad gestacional,

Las gestantes se clasificaron en tener o no anemia (hemoglobina menor a 11,0 g/dL) y tener o no anemia grave (hemoglobina menor a 7,0 g/dL). El 58,8% y 2,4% de las gestantes que se infectaron con *Plasmodium spp.* presentaron anemia materna y anemia materna grave respectivamente, sin que se identificaron diferencias con respecto al grupo de gestantes que no tuvieron malaria (Tabla 4-6).

**Tabla 4-6: Impactos de malaria en la materna, el embarazo y el neonato, análisis categórico**

Variable	% casos con ME	% casos sin ME	OR crudo (IC95%)	OR <sub>ajustado</sub> (IC95%)
Anemia materna (Hb < 11 g/dL)	58,8	55,4	1,15 (0,83-1,59)	0,87 (0,62-1,22)*
Parto pretermino (antes sem 37)	12,8	6,8	2,01 (1,19-3,39)	1,22 (0,54-2,73)**
Aborto espontáneo	3,4	0,8	4,31 (1,60-11,64)	4,45 (1,54-12,83)***
Mortinato	1,7	0,5	3,70 (0,95-14,42)	4,50 (1,09-18,63)***
BPN (<2500 gramos)	9,2	6,2	1,51 (0,84-2,74)	1,43 (0,73-2,79)****
RCIU (debajo de percentil 10)	18,3	12,7	1,54 (0,98-2,43)	2,01 (1,24-3,26)****
BLN (<45 cm)	5,3	2,4	2,30 (1,04-5,09)	2,54 (1,08-5,97)*****

BLN: Baja longitud al nacer, BPN: Bajo peso al nacer, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ME: malaria en el embarazo, OR: *odds ratio*, RCIU: retardo del crecimiento intrauterino

Ajustado por:

\*adolescencia, calidad del control prenatal, gravidez y tiempo de residencia

\*\*alteraciones hipertensivas, APP y adolescencia

\*\*\*adolescencia, gravidez y tiempo de residencia

\*\*\*\*gravidez, APP, tiempo de residencia

\*\*\*\*\*alteraciones hipertensivas, APP, anemia materna y adolescencia

Anemia materna grave fue significativamente más frecuente en las gestantes infectadas por *P. falciparum* cuando este grupo se comparó con las gestantes sin malaria tanto en el análisis bivariado (OR crudo: 6,48, IC95%: 1,41-29,81) como en multivariado (OR ajustado: 7,32, IC95%: 1,51-35,43). El porcentaje de riesgo de anemia materna grave atribuible a malaria por esta especie fue de 8,6%. No se encontró diferencia en la frecuencia de casos de anemia entre los subgrupos de gestantes con malaria según la especie parasitaria (Tabla 4-7).

**Tabla 4-7: Impactos de malaria según la especie de *Plasmodium spp.***

Efecto	% casos <i>P. vivax</i>	% casos <i>P. falciparum</i>	Valor de P
Anemia materna (Hb < 11 g/dL)	55,9	70,9	0,126
Parto pretermino (antes sem 37)	11,0	25,8	0,216
Aborto espontaneo*	2,9	5,5	0,604
Mortinato*	0,7	5,5	0,110
BPN (<2500 gramos)*	8,2	12,9	0,484
RCIU (debajo de percentil 10)*	19,6	13,3	0,596
BLN (<45 cm)*	4,1	9,7	0,207

BLN: Baja longitud al nacer, BPN: Bajo peso al nacer, Hb: hemoglobina, IC95%: intervalo de confianza del 95%, OR: *odds ratio*, RCIU: retardo del crecimiento intrauterino.

\* Test exacto de Fisher

### **Edad gestacional al parto y parto pretérmino**

Entre las gestantes con malaria se calculó una media de edad gestacional al parto de 38,5 ± 2,5 semanas que fue similar a la calculada para las gestantes sin MDE de 38,8 ± 2,6 (Tabla 4-4). Cuando los análisis de EG al parto se ajustó por calidad del control prenatal y alteraciones hipertensivas del embarazo y amenaza de parto pretérmino (APP) se encontró diferencias entre gestantes con y sin MDE (37,7 semanas vs. 38,5 semanas, valor de p=0,008). De

acuerdo a la especie parasitaria no se encontraron diferencias en cuanto a la edad gestacional al parto (Tabla 4-5)

La edad gestacional se categorizó en parto antes o después de la semana 37 (parto prematuro). El 12,8% de las gestantes con malaria y 6,8% de las gestantes sin malaria tuvieron parto prematuro, y aunque en el análisis crudo se evidenció una asociación significativas entre este evento y MDE (OR: 2,01, IC95%: 1,19-3,39), el análisis ajustado no encontró dicha relación (Tabla 4-6). Tampoco se evidenció relación entre parto prematuro y la especie parasitaria (Tabla 4-7).

### ***Desenlace obstétrico***

En las gestantes ingresadas al estudio descriptivo se encontraron 18 abortos espontáneos y 10 mortinatos, de los cuales 6 y 3 respectivamente ocurrieron en gestantes que tuvieron infección malárica. En los grupos con y sin malaria se calcularon frecuencias de 3,4% y 0,8% para los abortos y de 1,7 % y 0,5% para los mortinatos. Al ajustar los análisis por las variables adolescencia, primigrávidas y residencia en la zona maláricas se encontraron asociaciones significativas de malaria con los desenlaces: abortos espontáneos (OR ajustado: 4,45, IC95%: 1,54-12,83) y mortinatos (OR ajustado: 4,50, IC95%: 1,09-18,63) (Tabla 4-6). Además se calculó una fracciones de riesgo atribuible poblacional de MDE de 27,3% para abortos espontáneos y 23,0% para mortinatos. Las comparaciones entre los subgrupos según la especie no encontró asociación con alguno de estos eventos (Tabla 4-7).

### ***Otras enfermedades del embarazo***

Ochocientos setenta y dos gestantes sufrieron otras enfermedades distintas a malaria y anemia materna, 8,3% (72 de 872) pertenecían al grupo de las que tuvieron malaria en algún momento del embarazo.

No se encontraron asociaciones entre malaria y alguna enfermedades del embarazo: APP (OR: 1,13, IC95%: 0,70-1,82; valor de p chi cuadrado de Pearson=0,619), hemorragias obstétricas (OR: 0,55, IC95%: 0,20-1,54, valor de p test exacto de Fisher de una cola= 0,218), trastornos hipertensivos del embarazo (OR: 0,97, IC95%: 0,49-1,90, valor de p chi cuadrado de Pearson =0,924) e infecciones del tracto urinario (OR: 1,19, IC95%: 0,81-1,73, valor de p chi cuadrado de Pearson =0,375).

## **4.3.2 Impactos de malaria sobre el recién nacido**

### ***Peso al nacimiento, bajo peso al nacer y retardo del crecimiento intrauterino***

De las 1660 gestantes observadas en el momento del desenlace obstétrico se obtuvieron datos sobre el peso de su recién nacido en 89%. El peso neonatal promedio fue 3049,9 ± 559,6 g para los hijos de gestantes con malaria y 3172,3 ± 486,3 g para los de gestantes sin malaria. La diferencia de 122,4 g entre los promedios de estos grupos fue estadísticamente significativa (valor de p prueba t de Student=0,004) (Tabla 4-4). Esta diferencia también se encontró en los análisis multivariados cuando el análisis se ajustó por las variables: adolescencia, primigrávidas, control prenatal inadecuado y APP (3116,5 g vs. 2754,5 g, valor de p=0,003). Los hijos de las gestante con malaria y que además tuvieron APP pesaron 363,1 g menos que los hijos de las gestantes sin estas condiciones (2573,0 g vs. 2936,1 g, valor de p=0,031).

Los hijos de madres que se infectaron por *P. vivax* tuvieron un promedio de pesos neonatal similar al encontrado en los hijos cuyas madres se infectaron por *P. falciparum* (Tabla 4-5), sin embargo, al comparar cada subgrupo con las gestantes sin malaria se encontró una diferencia significativa en el promedio de peso neonatal de los hijos de gestantes infectadas por *P. vivax* (valor de p prueba t de Student= 0,003).

El 9,2% de los hijos de gestantes con malaria y 6,2% de los hijos de aquellas que no se infectaron presentaron peso inferior a 2500 g. Ni en el análisis crudo ni en el ajustado se encontró asociación estadística entre malaria y BPN (Tabla 4-6).

El 8,2% de los recién nacidos gestante que fueron infectadas por *P. vivax* y 12,9% de los hijos de aquellas que se infectaron por *P. falciparum* presentaron BPN, sin que se encontrara asociación de este evento según la especie parasitaria (Tabla 4-7).

De acuerdo con las tablas de Williams y colaboradores (1982), 18,3% de los hijos de gestantes con MDE y 12,7% de los hijos de gestantes sin malaria fueron clasificados como pequeños para la edad gestacional y se les hizo diagnóstico de RCIU. Los análisis bivariados mostraron una tendencia a la significancia estadística en la asociación entre infección palúdica y peso para la edad gestacional debajo del percentil 10 (OR: 1,54, IC95%: 0,98-2,43, valor de p=0,062). El análisis multivariados comprobó esta asociación cuando se ajustó el análisis por las variables primigrávidas, APP y residencia menor a 10 años en la zona malarica (Tabla 4-6). La frecuencia de neonatos con RCIU fue similar entre las gestantes infectadas por *P. vivax* y por *P. falciparum* (Tabla 4-7).

#### ***Longitud al nacimiento y baja longitud al nacer***

Se obtuvieron datos de la longitud del recién nacidos en el 88,13% de los hijos de madres evaluados en el parto. El promedio de los hijos de gestantes con malaria fue estadísticamente menor al de los hijos de gestantes que no tuvieron infección ( $48,5 \pm 2,3$  cm vs.  $49,5 \pm 2,3$  cm, valor de p de la prueba t de Student= 0,001). El análisis multivariado confirmó esta diferencia en los promedios de longitud neonatal (Tablas 4-4).

se encontró diferencia en la longitud de los hijos de gestantes con malaria por *P. vivax* en comparación con el grupo sin malaria (valor de p prueba t de Student=0,001), así como, entre los promedio de los hijos de gestantes con malaria por *P. falciparum* el grupo sin MDE (valor de p prueba t de Student=0,002). Al comparar los subgrupos entre sí no se encontró diferencia en el promedio de longitud neonatal.

Una longitud menor a 45 cm se encontró en 5,3% de los neonatos de gestantes con malaria y 2,4% de los de gestantes sin MDE, identificándose una asociación estadísticamente significativa entre malaria y baja longitud neonatal (BLN) tanto en los análisis crudos como ajustados (Tabla 4-6). Un %RAP de 11,1% fue calculado para malaria respecto a BLN. Una frecuencia similar de BLN se encontró en los subgrupos por especie parasitaria (Tabla 4-7).

#### ***Perímetro cefálico y Bajo perímetro cefálico al nacimiento***

El 86,7% de las gestantes contactadas en el parto (1440 de 1660) tuvieron datos de perímetro cefálico de los neonatos. Los promedios calculados para esta variable fueron similares para los hijos de madres con y sin MDE ( $33,4 \pm 1,9$  cm vs.  $33,6 \pm 1,7$  cm, valor de p=0,287) (Tabla 4-4). Las comparaciones de promedios ajustados por posibles variables de confusión tampoco mostró diferencias en el perímetro cefálico neonatal. Tampoco hubo

diferencia entre los hijos de las gestantes infectadas por *P. vivax* y por *P. falciparum* (Tabla 4-5).

El 11,5% de los recién nacidos de gestantes con MDE y 8,7% de los hijos de las gestantes sin MDE tuvieron perímetros cefálicos inferiores a 32 cm. No se encontró asociación entre la malaria y el bajo perímetro cefálico neonatal.

#### ***Tolerancia y adaptabilidad a la vida extrauterina***

Al nacimiento se evaluaron los cinco parámetros fisio-anatómicos que conforman el test de APGAR (Tabla 4-1). El 6,9% (10 de 145) de los hijos de las gestantes con malaria tuvieron una tolerancia a la vida extrauterina baja (APGAR al minuto de 6-4 sobre 10), y 0,7% (1 de 145) presentó una tolerancia muy baja (APGAR al minuto menor a 3). Las madres de ocho de estos neonatos tuvieron infección por *P. vivax*, uno tuvo malaria *P. falciparum* y otro tuvo episodios por *P. vivax* y por *P. falciparum*. Nueve neonatos presentaron una adaptabilidad adecuada luego de cinco minutos de vida y uno permaneció con una adaptabilidad baja (puntaje APGAR de 6). No se encontró asociación entre malaria y baja tolerancia neonatal.

#### ***Infección congénita por Plasmodium spp.***

Se recolectaron 80 muestras de sangre de cordón umbilical, de las cuales dos (2,5%) fueron positivas para *P. vivax*. Se evaluaron 116 neonatos y fueron seguidos en promedio por  $20,5 \pm 1,1$  días, con  $2,8 \pm 1,1$  controles clínicos y parasicológicos. Tres neonatos (2,6%) fueron positivos para infección por *Plasmodium spp.* en sangre periférica, 2 para *P. vivax*, uno diagnosticado el día de nacimiento y el otro el día 14; y el tercero positivo para *P. falciparum* diagnosticado el día 8 de seguimiento.

La incidencia de malaria congénita fue de 4,3% lo que corresponde a 5 casos distribuidos así: (3 en 116 neonatos) y (2 en 80 cordones umbilicales), ninguno de estos resultados fue positivo simultáneamente en las dos unidades de análisis.

Los cuatro recién nacidos con malaria congénita por *P. vivax* fueron del género masculino y presentaron medianas de peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento de 3325 gramos, 48,5 cm y 34,0 cm respectivamente. Tres neonatos tuvieron puntajes de APGAR al minuto de 9 y 8 y otro un puntaje de 5 pero con buena adaptabilidad posterior.

El caso de malaria congénita por *P. falciparum* fue de género masculino y pesó 1600 gramos, midió 43 cm y su perímetro cefálico fue de 30 cm. Estas medidas fueron adecuadas para su edad gestacional. Sus puntajes de APGAR al minuto y a los cinco minutos fueron de 5 y 7 respectivamente.

Las muestras sangre de cordón umbilical positivas para *P. vivax* tuvieron parasitemias de 80 y 1860 parásitos/ $\mu$ L, y las de sangre neonatal de 40 parásitos/ $\mu$ L para el caso diagnosticado el día del nacimiento y de 160 parásitos/ $\mu$ L para el diagnosticado el día 14. La muestra de sangre neonatal positiva para *P. falciparum* tuvo un recuento de 120 formas anillos / $\mu$ L.

Los casos de malaria congénita diagnosticados en muestras de cordón umbilical no presentaron síntomas o signos de infección activa ni de enfermedad grave durante el seguimiento de 21 días. Tampoco se encontraron síntomas o signos de infección en el neonato diagnosticado el día del parto.

El neonato diagnosticado el día 14 presentó hipoglicemia (glicemia de 41 mg/dL) e ictericia precoz al nacimiento (bilirrubina total 9,0 mg/dL y bilirrubina directa 1,8 mg/dL), fue tratado con glucosa intravenosa y requirió hospitalización los tres primeros días de vida extrauterina. Este neonato estuvo asintomático en el momento del diagnóstico, la madre no refirió fiebre, irritabilidad o problemas en la alimentación en las 72 horas previas al diagnóstico. El neonato fue hospitalizado para recibir el tratamiento y además presentó infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae*. El paciente recibió cloroquina para malaria y ampicilina + gentamicina para la infección urinaria. El sexto día de tratamiento presentó lesiones pustulosas en piel del tórax. El neonato estuvo hospitalizado 16 días y egreso en excelentes condiciones. Durante toda la hospitalización no presentó fiebre o signo de enfermedad grave.

El caso de infección congénita por *P. falciparum* fue hospitalizado desde el nacimiento por prematuridad y dificultad respiratoria. En el momento del nacimiento la gota gruesa fue negativa. El día 2 de vida el neonato presentó fiebre de 39,5°C y requirió soporte ventilatorio. Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales y se diagnosticó sepsis neonatal temprana por *Escherichia coli* según hemocultivo. El día 6, debido al antecedente materno de malaria se solicitó gotas gruesas seriadas, encontrándose infección por *P. falciparum* el día 8 con una parasitemia de 120 anillos/ $\mu$ L. Se inició tratamiento con quinina y sulfadoxina+pirimetamina. A partir de este momento el neonato mejoró clínicamente y se resolvió la dificultad respiratoria. Egresó en excelentes condiciones a los 21 días de hospitalización, el día 23 de vida.

#### 4.4 Discusión

Malaria ha sido relacionada con una serie de eventos adversos sobre la madre, el embarazo y el neonato. Anemia materna, bajo peso neonatal, retardo del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, abortos, mortinatos y poca adaptabilidad a la vida extrauterina han sido descritos con mayor frecuencia. Además se ha reportado posibilidad de infección congénita. El espectro de estas complicaciones y su frecuencia dependen de la especie parasitaria y las características de endemia y transmisión de la zona malárica (Piñeros-Jiménez, 2008a).

Con excepción de malaria congénita, las definiciones de los eventos adversos maternos neonatales que fueron entendidos en este estudio como impactos de malaria se basaron en las definiciones previamente establecidas por OMS. La definición de malaria congénita fue la propuesta por Henry en 1983 quien propuso algunos criterios epidemiológicos para la definición de caso en el contexto de una zona malárica con diferentes especies de *Plasmodium spp.* circulando simultáneamente (Henry, 1983).

Aunque los médicos de campo fueron estandarizados para la medición de cada uno de los aspectos maternos y neonatales evaluados en el parto, no hubo control de los instrumentos de medición utilizados los cuales eran propiedad y responsabilidad del personal de los hospitales de estudio, lo cual representa una debilidad potencial de este estudio. Las mediciones de hemoglobina materna aunque fueron realizadas en los laboratorios locales los cuales tenían procesos estandarizados y su calidad fue certificada por el sistema de vigilancia de los laboratorios clínicos de la DSSA y el Instituto Nacional de Salud lo cual aseguraba la confiabilidad del dato.

Otra potencial debilidad de estos análisis fue el número de pérdidas de gestantes durante el



control prenatal hasta el parto (21,6%). Estas pérdidas pueden explicarse por el hecho de que estas gestantes tuvieron más frecuencia de eventos adversos por lo cual pudieron ser remitidas a un nivel de atención mayor (Tabla 4-3). Otra razón de las pérdidas pudo ser la búsqueda de atención de parto en el sistema médico tradicional, sobre todo en grupo étnicos indígenas y afrodescendientes, y que son vigentes en la región (Hinestroza-Baldón, 2008).

A pesar de la alta pérdida de gestantes durante el seguimiento el poder estadístico de las muestras utilizadas para el análisis de los impactos fue superior al 95% en todos los casos, lo cual significa que en este estudio tuvo una muy buena capacidad para detectar como estadísticamente significativas las diferencias que respecto a los impactos fueron observadas entre los grupos con y sin malaria. La alta frecuencia de los efectos detectados, la homogeneidad entre los grupos y el tamaños de muestra utilizado fueron aspectos que explican el gran poder estadístico encontrado.

#### 4.4.1 Anemia materna

La anemia materna es el evento adverso más frecuente en las gestantes de las zonas maláricas, con prevalencias que superan el 50% (Ofori, 2009), y porcentajes estimados de mortalidad atribuible a la anemia (tanto directa como indirecta) de 6,4%, 7,3% y 3,0% para África, Asia y América Latina (Brabin, 2001). Según Desai el porcentaje de riesgo atribuible poblacional (%RAP) de anemia materna correspondiente a malaria puede llegar a ser casi 26% cuando se controlan variables de confusión como edad, parasitosis intestinal y desnutrición (Desai, 2007). En las Américas esta complicación se ha reportado entre 18,2% y 100% (mediana de 60,3%) de las gestantes que tuvieron malaria (Anexo A3).

En este estudio se definió anemia materna como la cifra de hemoglobina menor a 11 g/dL luego de la semana 20 gestación. La razón para circunscribir la anemia materna al periodo posterior a la semana 20 es porque antes de este momento el nivel de hemoglobina refleja el estado pregestacional y luego de esta semana se reconoce al embarazo como un elemento explicativo del estado hematológico de la mujer (Agudelo-Jaramillo, 2008). La muestra hemoglobina fue independiente de el episodio de malaria, reflejando así el estado hematológico que pudo estar influido por la infección en el contexto del embarazo más que en el contexto propio de la infección.

Aun así el promedio de hemoglobina luego de la semana 20 fue significativamente inferior al encontrado en las gestantes sin malaria y 58,8% de las gestantes fueron tuvieron anemia materna. Estos hallazgos difieren de los datos reportados en gestantes maláricas en Venezuela, donde 26,2% de la gestante presentaron anemia y no se encontraron diferencias en la cifra hemoglobina entre gestantes con y sin malaria (Gómez, 2009).

A pesar de la alta frecuencia de anemia encontrada en las gestantes maláricas, la infección en algún momento del embarazo no se asoció con este evento ni con la presencia anemia materna grave. Debe considerarse que en el contexto colombiano y del departamento de Antioquia la anemia materna tiene una alta prevalencia y que ésta puede explicarse por múltiples causas. En Colombia 52,4% de las gestantes entre 13 y 17 años, 41,3% entre 18 y 29 años y 48,2% entre 30 y 49 años, tenían anemia (PROFAMILIA, 2005).

El inadecuado estado nutricional, la escasa ingesta de micronutrientes, parasitismo intestinal e infección por VIH son eventos que junto con malaria están implicados en la producción de

anemia en la gestante (Steketee, 2003). En Antioquia se estableció que 50% de las embarazadas presentaban deficiencias de hierro para el segundo y tercer trimestre de gestación (ferritina menor a 24 ng/mL), y que en ausencia de suplementos de hierro 86% alcanzaron eran anémicas al final del embarazo (Restrepo, 2010). Adicionalmente, se ha reportado que 93,4% de los hogares de Urabá presentaron algún grado de inseguridad alimentaria, es decir, que debido a sus condiciones socioeconómicas no todo lo integrantes de estos hogares accedieron a la cantidad de alimentos necesarios para cubrir sus necesidades energéticas y de macro y micronutrientes (Álvarez-Uribe, 2007).

Para el área de este estudio estos aspectos parecen tener mayor peso para anemia materna que malaria y explicarían la alta frecuencia de este evento en la gestantes sin malaria (55,4%) y los promedios de hemoglobina significativamente inferiores en las gestantes con malaria que indirectamente pudieron tener tiempo de exposición mayores a los efectos de la mala nutrición y el difícil acceso a alimentos adecuados de la zona, como es el caso de las mayores de 18 años y con más de 10 años de residencia en la zona.

La parasitemia por *P. falciparum* en cualquier momento de la gestación se asoció con anemia materna grave (OR: 6,48, IC95%: 1,41-29,81). Este hallazgo corroboró el mayor impacto sobre el estado hematológico de la infección por esta especie y que ha sido reconocida de forma general (Piñeros-Jiménez, 2008a). En una zona con transmisión inestable y activa para ambas especies del sudeste asiático *P. falciparum* se relacionó con anemia materna grave y *P. vivax* con anemia materna de leve a moderada (Poespoprodjo, 2010). El %RAP de anemia grave por la infección por *P. falciparum* de este estudio fue muy cercano al reportado para zonas hiperendémicas y de transmisión estable entre 12% y 15% (Steketee, 2001). El control de la infección por este parásito puede evitar casi el 9% de los casos de anemia materna grave impactando la mortalidad materna al controlar la causa indirecta de mortalidad más importante (WHO, 2007).

#### 4.4.2 Parto pretérmino

Para la región de Urabá se encontró que 12,8% de las gestantes con MDE presentaron embarazo pretérmino. Esta frecuencia fue similar a las reportadas en otras regiones maláricas. En África sub-sahariana de 8% a 36% de los partos pretérmino han sido atribuidos a esta enfermedad (Steketee, 2001), mientras en el sudeste asiático e India 11% (7,6-25,0%) de los partos de las embarazadas maláricas ocurrieron antes de la semana 37 de gestación (Desai, 2007). En las Américas, el parto pretérmino es el segundo evento adverso más reportado en relación a la malaria (entre 1% y 30%, mediana de 18,3%) (Anexo A3).

En relación al efecto de la malaria sobre la edad gestacional al parto este estudio mostró algunos aspectos importantes. Aunque no se observó diferencias en los promedios de semanas de gestación al momento del parto, si se identificó una significativa asociación de la prematuridad con MDE ( $p=0,008$ ). Las gestantes con parasitemia positiva en algún momento del embarazo presentaron este efecto adverso dos veces más que las que no sufrieron esta infección. Este hallazgo coincide con los reportes realizados en Loreto, Perú, y en Tanzania donde el parto prematuro fue hasta tres veces más frecuente en las embarazadas con malaria (Asayag, 2008; Watson-Jones, 2007).

Se destaca que ni la infección materna en el momento de parto ni la infección placentaria se relacionaron con prematuridad (valores de  $p$  de chi cuadrado de Pearson de 0,313 y 0,277

respectivamente), a diferencia de algunos estudios en donde precisamente este momento y esta localización de la infección son determinantes para parto prenatal tanto zonas con transmisión estable como inestable (Kalanda, 2006; Newman, 2003). Sin embargo cabe anotar que 73,7% (14 de 19) de las infecciones en los casos con prematuridad ocurrieron luego de la semana 22 de gestación momento a partir del cual se presenta riesgo parto prematuro lo cual podría significar que la infección palúdica pudo desencadenar la serie de procesos patogénicos que indujeron este evento adverso.

La frecuencia de parto prematuro es explicada por múltiples causas, que incluyen las enfermedades infecciosas. En la región de Urabá 8,1% del parto pretermino es producido por malaria, lo cual indica que el control de esta enfermedad, teniendo en cuenta los reportes oficiales (Beck, 2010; Lawn, 2006), puede ayudar a evitar alrededor de 9000 muertes neonatales de las Américas y entre 15 y 18 ocurridas en las zonas maláricas de Antioquia (Gobernación de Antioquia-PLANEACION, 2008).

### 4.4.3 Abortos y mortinatos

Malaria como causa de abortos y mortinatos ha sido descrita desde que comenzó la investigación epidemiológica en este campo. En 1937, Wickramasuriya reportó en un brote en Sri Lanka que las embarazadas con malaria presentaron mayores frecuencias de abortos, mortinatos y partos prematuros (Wickramasuriya, 1937). En 2006, un estudio retrospectivo informó que en las ZM hubo una prevalencia dos veces mayor de mortinatos que en regiones no endémicas (4,8% vs. 2,4%) (Wort, 2006). McGregor y Brabin en dos de los estudios clásicos, reportaron alta incidencia de estos eventos en embarazadas de zonas de baja endemia o con transmisión inestable y en primigrávidas (Brabin, 1991; McGregor, 1984). Para zonas africanas de transmisión inestable y para India y el sudeste asiático se han calculado medianas de frecuencias de mortinatos de 8,6% (4,6-25%) y 11% (7,6-25%) respectivamente (Desai, 2007).

Las frecuencias de mortinatos y abortos reportados para las gestantes con malaria de esta investigación estuvieron entre los rangos de frecuencias reportados en los estudios de las Américas que indagaron estos aspectos (0,2% a 20% para mortinatos y de 1 a 16,3% para abortos) (Anexo A3).

Entre los casos de MDE se presentó cuatro veces más abortos espontáneos que las gestantes no infectadas. Además esta enfermedad una fracción considerablemente alta (27,3%) de la frecuencia de eventos percibidos por las gestantes y que constituyeron motivo de consulta en los servicios de urgencias obstétricas. Los abortos se presentaron con mayor frecuencia cuando la malaria ocurrió antes de la semana 12 de gestación (3 de 10) que cuando ocurrió entre la semana 12 y 22 (3 de 35). A diferencia de lo reportado por Singh en India central donde 100% de los abortos ocurrieron en primigrávidas infectadas por *P. falciparum* (Singh, 1999), aquí la mayoría de los abortos (4 de 6) ocurrieron en mujeres infectadas por *P. vivax*, y pocos en primigrávidas (1 de 6). Sin embargo 66,7% de los casos se presentaron en gestantes que afirmaron residir escaso tiempo en ZM (menos de 5 años), quienes probablemente tuvieron un escaso reto inmunológico frente al parásito.

Aunque este estudio no permite una descripción detallada del impacto de la malaria en el primer trimestre del embarazo, debido principalmente a que la mayoría de gestantes de la región ingresaron al control prenatal luego del segundo trimestre, con los pocos datos

obtenidos se puede concluir que si bien la magnitud de esta enfermedad no es muy alta, su efecto sobre la viabilidad fetal es importante.

La asociación de malaria con mortinatos ha sido más estudiada. Las infecciones por *Plasmodium spp.*, particularmente las infecciones por *P. falciparum* y su localización en la placenta se han asociado con alto riesgo de mortinatos. En Indonesia, donde infecciones por *P. vivax* y por *P. falciparum* se presentan en igual proporción y más de la mitad de las gestantes reciben tratamientos preventivo intermitente, se reportó que las parasitemia periférica por *P. falciparum* tenía una probabilidad 2,3 veces mayor de mortinatos (Poespoprodjo, 2008). Mientras, en Perú, se ha reportado una probabilidad 24 veces mayor de este evento en las infecciones por *P. falciparum* (Asayag, 2003). En Tanzania, la probabilidad de mortinatos fue 7,7 veces mayor en las gestantes con infección placentaria activa que en aquellas sin infección (Watson-Jones, 2007).

En Urabá el análisis multivariado identificó asociación de malaria con este evento adverso. El hecho de prevenir adecuadamente MDE permite evitar alrededor de la cuarta parte de la incidencia de abortos y mortinatos de la región, y se convierten un objetivo claro de la prevención de esta enfermedad en al gestante.

#### **4.4.4 Alteraciones antropométricas del recién nacido y retardo del crecimiento intrauterino**

La evaluación de la antropometría del recién nacido revistió la importancia de permitir detectar el efecto de la infección palúdica sobre el crecimiento y estado nutricional intrauterino. La identificación de alteraciones en estos aspectos permite inferir riesgos de morbi-mortalidad sobre la población infantil como parte del procesos de salud-enfermedad (Vélez-Gómez, 2006).

El peso al nacimiento según la edad gestacional ha sido considerado el mayor determinante de la mortalidad neonatal y de mortalidad infantil. Este indicador necesariamente requiere que el peso sea comparado con tablas y curvas de una población de referencia con características similares a la población con que se está trabajando. Las más usadas en Latinoamérica, e incluso propuesta entre los ítems evaluados por la encuesta del Centro Latinoamericano de Perinatología, fueron las diseñadas por la Doctora Lubchenco y colaboradores (Vélez-Gómez, 2006). Las limitaciones de estas curvas incluyen haber sido diseñadas con base a una población de origen caucásico, ubicada a 1650 metros sobre el nivel el mar, con una realidad socioeconómica diferente a las vividas en los países latinoamericanos en general, y en particular a la de la región de Urabá.

La OMS ha definido al recién nacidos pequeño para la edad gestacional como aquellos con peso al nacer por debajo del décimo percentil 10 para la edad gestacional según la curva de Williams (WHO, 1995). Estas curvas construidas con base en datos de 2 millones de neonatos con diferentes orígenes étnicos, de diferentes países y con diferentes realidades sociales (Williams, 1982), fueron las utilizadas en este estudio para determinar el peso neonatal según las semanas de gestación. Según Pittaluga, si bien no todos los niños pequeños para la edad gestacional tienen RCIU, desde el punto de vista práctico es el mejor sistema para identificar el riesgo, además de la clínica, sobre todo en contextos donde la tecnología ecográfica es escasa o de difícil acceso. Estas fueron las razones para que en este estudio se considerara con RCIU a los neonatos pequeño para la EG.

BPN se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad neonatal e infantil por enfermedades de tipo infeccioso, el cual se incrementa con el diagnóstico de malaria en el control prenatal (Verhoeff, 2004). Además se ha relacionado a mayor morbilidad durante los primeros 5 años de vida (Kalanda, 2009) y se ha sugerido que también con altas tasas de deterioro cognoscitivo, problemas de aprendizaje y de conducta que es probable que sea deba al desarrollo subóptimo del cerebro (Strang-Karlsson, 2010; Strauss, 2000).

Las medias de las medidas antropométricas neonatales en los hijos de las gestantes de este estudio, de una región con mayor prevalencia de infecciones por *P. vivax* y con transmisión inestable de malaria, se ubican en una posición intermedia entre los promedios reportados en regiones de alta endemia y transmisión estable de *P. falciparum* y en zonas no endémicas. Mientras en Urabá las medias de peso, longitud y perímetro cefálico fueron de  $3160,5 \pm 495,6$  g,  $49,4 \pm 2,4$  cm y  $33,5 \pm 1,7$  cm respectivamente, en Malawi se reportaron medias de  $2928,6 \pm 472,3$  g,  $47,6 \pm 2,4$  cm y  $33,7 \pm 1,7$  cm (Kalanda, 2005), y en ciudad de México de  $3153 \pm 414$  g para el peso neonatal y  $50,4 \pm 2,2$  cm para la longitud (González-Cossio, 1998).

Los promedios de peso y longitud al nacer de los hijos de las gestantes con malaria fueron significativamente inferiores a los hallados en los hijos de las madres sin malaria. La diferencia de gramos encontrada a favor de los recién nacidos de madres no infectadas se ubicó en los rangos de valores (entre 35 y 310 g) que para este dato ha sido reportado por Desai y colaboradores (2007). Así mismo la diferencia de longitud en centímetros entre los neonatos de madres con y sin MDE fue parecida a la reportada en un estudio sobre la antropometría neonatal realizado en Malawi, 1,0 y 0,6 cm respectivamente (Kalanda, 2005).

Las restricciones del peso neonatal producidos por la malaria han sido explicadas por fenómenos como: secuestro placentario, anemia materna y parto prematuro. Los cuales por distintos mecanismo reducen el transporte de oxígeno y de nutrientes hacia el feto (Piñeros, 2002b).

En la cohorte los análisis multivariados confirmaron las diferencias de los promedio de peso y longitud de acuerdo a la condición de tener o no MDE, además identificaron que en el estrato de MDE y APP la restricción del peso neonatal fue de 363 g menor que en las gestantes sin malaria y sin APP. Este hallazgo apoya las observaciones hechas en zonas de baja y mediana endemia y con transmisión inestable de la malaria donde parto pretérmino es la principal explicación del menor peso neonatal de los hijos de gestantes maláricas (Desai, 2007).

Se identificó diferencia en el peso neonatal entre los hijos de las gestantes infectadas por *P. vivax* y las gestantes sin malaria, lo cual difiere de los hallazgos de otros estudios realizados en zonas similares como el sudeste asiático, en donde el mayor impacto sobre el peso se reportó en las infecciones por *P. falciparum* (Nosten, 1999; Poespoprodjo, 2008). Aunque múltiples episodios de MDE se han asociado con impactos en las antropometría fetal (Kalilani, 2010), en este estudio 46 tuvieron recurrencias por *P. vivax*, sin embargo esta condición no explicó el menor peso y longitud en los hijos de casos por *P. vivax* (Valores de p prueba t de Student de 0,842 y de 0,868 para promedios de peso y longitud entre casos con y sin múltiples casos y recaídas respectivamente).

En los hijos de gestantes con MDE de este estudio se diagnosticó BPN en 9,2% y RCIU en 18,3%. Estos porcentajes se ubicaron entre los rangos de datos reportados en los estudios descriptivos de las Américas (Anexo A3). En estos estudios un peso neonatal menor a 2500 g

fue encontrado entre 1,1% y 27,4% de los hijos de madres con malaria, y un peso para la edad gestacional por debajo del percentil 10 fue reportado entre 15,4% y 40%. Mientras, el porcentaje de neonatos de este estudio que tuvieron una longitud al nacimiento menor a 45 cm duplicó la reportada por el único estudio que exploró este aspecto en la región (Gómez, 2009).

Estas complicaciones son las más reportadas en los recién nacido de gestantes con infectadas tanto por *P. falciparum* como por *P. vivax* (Piñeros-Jiménez, 2008a), independientemente de las características endemia y transmisión de la zona malárica (Desai, 2007). Mientras en zonas africanas de endemia alta y transmisión estable de 8% a 14% de los casos de BPN y de 13% a 70% del RCIU son atribuidos a MDE (Stekette 2001), en zonas asiáticas con transmisión inestable 20% de los casos de BPN se atribuyen a esta enfermedad (Luxemburger, 2001). Según Khan, la tasa de BPN atribuible a malaria se puede calcular entre 3 a 17 casos por 1000 nacidos vivos (Khan, 2006).

Las frecuencias de BPN entre las gestantes con y sin MDE fueron similares entre ambos grupos, incluso cuando se ajustaron los análisis por posibles variables de confusión. Este hallazgo fue idéntico al encontrado en estudios realizados en Venezuela, Brasil y Honduras (Fernández, 2001; Gómez, 2009; Jarude, 2003).

El RCIU en los neonatos de madres con MDE tuvo una frecuencia estrecha pero significativamente superior a la encontrada en los hijos de madres sin MDE (18,3% vs. 12,7%), con una mayor asociación cuando se ajustó el análisis por aspectos como anemia materna, la gravidez y la calidad del control prenatal. El RCIU ha sido asociado principalmente con las infecciones por *P. falciparum*, en particular con la infección placentaria y la parasitemia en el parto. El aumento en su la frecuencia se ha relacionado directamente con el incremento en la densidad parasitaria de este agente (Kalanda, 2006; Verhoeff, 2001; Watson-Jones, 2007). Incluso, en Latinoamérica el único estudio que ha reportado una frecuencia tres veces mayor de RCIU entre los hijos de gestantes con malaria, fue un estudio realizado en la Guyana Francesa en maternas infectadas por *P. falciparum* (Carles, 1998). Este es uno de los pocos estudios donde esta complicación se presenta en un grupo conformado con casos por *P. vivax* y por *P. falciparum*, donde además un mayor frecuencia se presentó en los caso por *P. vivax*.

Esta investigación encontró una fuerte relación de MDE con baja longitud al nacimiento. Muy escasos estudios han indagado por este efecto. En una búsqueda hecha en Pubmed en 2010 sólo 5 estudios indagaron por esta relación. Y los resultados aquí encontrados fueron similares en un estudio sobre la antropometría del creamiento fetal realizado en Malawi (Kalanda, 2005). La importancia clínica y el impacto sobre la salud infantil de este hallazgo no han sido determinados de manera exacta, estudios de seguimiento nutricional y clínicos de los hijos de madre con malaria en la región so necesarios aclarar estos vacíos.

#### 4.4.5 Malaria congénita

Malaria congénita es la complicaciones de MDE menos conocida y menos estudiada (Menéndez, 2007). Este estudio presenta los primeros datos epidemiológico sobre este evento para Colombia y puede considerarse como uno de los primeros para regiones donde es más frecuente la malaria por *P. vivax*.

Aquí se determinó una frecuencia de malaria congénita de 4,3% para neonatos expuestos a malaria durante el embarazo para la región de Urabá. Esta frecuencia es similar a las encontradas por Falade y colaboradores en 2007, quienes identificaron parasitemias en 5,1% de neonatos procedentes de hijos cuyas madres tuvieron malaria gestacional en Nigeria (Falade, 2007), o la hallada por Fernández y colaboradores en Honduras en 2001 de 3,3% (1/30) (Fernández, 2001). El 80% (4 de 5) de los casos de infección congénita fueron por *P. vivax*, lo cual corresponde el porcentaje de caso para esta especie reportado en las Américas (WHO, 2009)

De acuerdo con la definición de caso propuesta, la frecuencia se determinó con una unidad de análisis conformada por el binomio cordón-neonato, y definió como límite máximo de tiempo para la toma de muestras en los neonatos los 21 primeros días de vida (Henry, 1983). Para el cálculo se incluyeron las muestras positivas de sangre de cordón umbilical y sangre periférica neonatal que pertenecieran a diferentes fuentes y el denominador fue conformado por todas las unidades. Estos resultados evidencian la toma de muestras en estas localizaciones es útil para el diagnóstico de malaria congénita. Si se dividiera la unidad de análisis según la localización se obtendrían una proporción de muestras positivas para malaria en sangre de cordón umbilical de 2,5% (2 de 80) y una proporción de muestras positivas en sangre periférica neonatal de 2,6% (3 de 116).

La frecuencia fue obtenida utilizando como técnica la gota gruesa. Sin embargo, una mayor magnitud podría encontrarse si se hubiesen utilizado técnicas con mayor poder como la reacción en cadena de la polimerasa, la cual ha mostrado una mayor sensibilidad para el diagnóstico de infección en sangre de cordón umbilical. Recientemente, distintos autores han mostrado que en zonas endémicas para *P. falciparum* la PCR es entre 3 y 150 veces más sensible que la gota gruesa para detectar infección en sangre de cordón umbilical (Mwangoka, 2007; Kamwendo, 2002; Kassberger, 2002).

Aunque las bajas parasitemias observada podrían inducir error en el diagnóstico de especie, estas gotas gruesas fueron evaluadas por un segundo lector con gran experiencia que confirmó tanto la especie como la parasitemia. Hubiese sido preferible utilizar una técnica como PCR para confirmar el diagnóstico, sin embargo, esta técnica no se contempló en este estudio lo cual constituye una debilidad del mismo.

En regiones de baja endemia y con transmisión inestable la clínica de malaria congénita se caracteriza por fiebre acompañada de irritabilidad, anorexia, hepato-esplenomegalia, anemia hemolítica e ictericia (Lesko, 2007), y en regiones de alta endemia y de transmisión estable son infrecuentes los signos y síntomas de infección activa (Valecha, 2007; Wiwanitkit, 2006). A diferencia de un reporte anterior de casos de malaria neonatal por *P. vivax* en la misma región, en que los neonatos presentaron enfermedad grave (Piñeros-Jiménez, 2008b), los casos por *P. vivax* de este estudio fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico. Esta diferencia puede deberse a que los casos de este estudio las infecciones se identificaron en su fase pre-clínica debido a su búsqueda activa y a que recibieron tratamiento oportuno.

Al contrario, el único neonato que tuvo malaria congénita por *P. falciparum* presentó una enfermedad muy grave que requirió tratamiento en unidad de cuidados intensivos. En este paciente confluyeron una serie de enfermedades que en conjunto explican la extrema gravedad de su cuadro clínico, además de la virulencia de *P. falciparum* y su capacidad para producir fenómenos de secuestro en la microvasculatura y procesos de hipoxia local, a lo cual se sumó el proceso séptico por *Escherichia coli* y la prematuridad. La investigación sobre

malaria grave reconoce que algunos casos de extrema gravedad clínica, tanto en niños como en adultos, se explican por procesos de coinfección con agentes bacterianos (Gwer, 2007) que incluso, en el caso de las bacteriemias por Gram negativos, han sido reportadas como factores que aumentan el riesgo muerte por malaria en niños (Fenn, 2005).

Con este estudio queda demostrado que malaria congénita es una entidad frecuente en los neonatos hijos de madres con MDE en Colombia, y que los casos en ZM colombianas pueden presentarse en los dos extremos del espectro clínico, como malaria grave o infección asintomática.





# **5. Capítulo 5: Aspectos socioeconómicos asociados a MDE en Urabá.**

## **Resumen**

Los aspectos socioeconómicos asociados a la epidemiología de malaria en la embarazada han sido muy poco estudiados. Se considera que aquellas características que reflejan peores condiciones de vida se presenta con mayor frecuencia en las gestantes que tuvieron malaria. En este capítulo se identifican aspectos socioeconómicos de las gestantes y familias de Urabá asociados con MDE.

## **5.1 Introducción:**

Desde hace más de cuatro décadas la medicina social latinoamericana reconoce el papel activo de la sociedad en la producción de la enfermedad (Iriart, 2002). Algunos aspectos sociales, económicos y culturales han sido asociados con la frecuencia y gravedad de malaria y con el acceso a las medidas utilizadas para prevenirla y controlarla (Heggenhougen, 2003).

En las mujeres convergen la pobreza, el despojo y la triple inequidad (género, clase social y etnia) (Breilh, 1999); lo cual las ubica en una posición de mayor desventaja y las hace más susceptible a enfermedades de distinto tipo incluidas las transmitidas por vectores. Aspectos socioeconómicos como: pobreza, desempleo, bajo nivel educativo, menor acceso a servicios de salud, peores viviendas y la ausencia de servicios básicos han sido relacionados con mayor probabilidad de infección maláricas (Filmer, 2005), incluidas las gestantes (Worrall, 2005).

En general, la mayoría de investigaciones de MDE han sido realizadas en países de África y Asia, incluidos las pocas investigaciones sobre los aspectos sociales, económicos y culturales asociados con la enfermedad. En Latinoamérica se desconocen características claves para comprender la epidemiología de malaria en este grupo poblacional, incluidas aquellas de tipo socioeconómicas que median la exposición y susceptibilidad de la gestante a la infección. El objetivo de esta capítulo fue identificar las características socioeconómicas y condiciones materiales de vida de las gestantes y sus familias asociadas a MDE.

## 5.2 Materiales y métodos

### 5.2.1 Diseño anidado

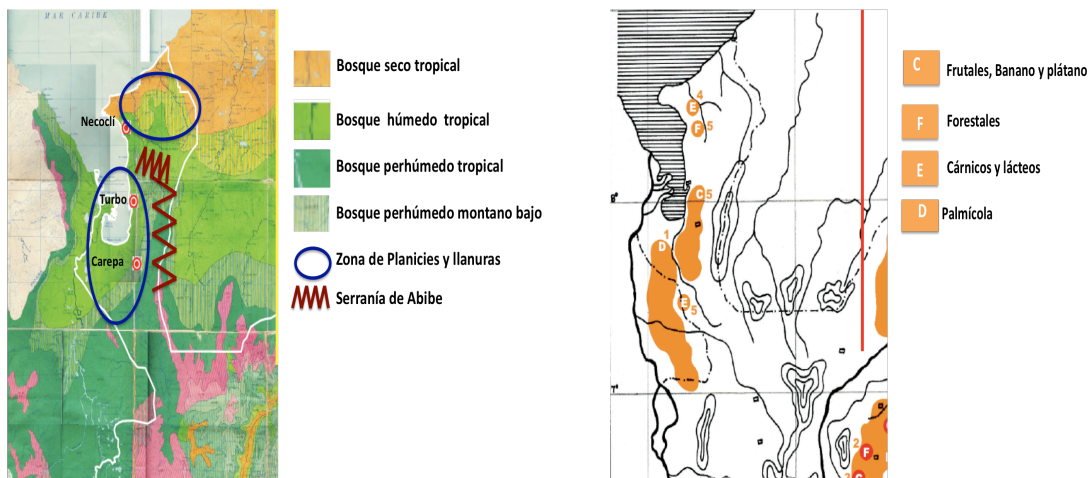
A la cohorte conformada en el estudio prospectivo longitudinal se anidó un diseño de casos y controles

### 5.2.2 Características socioeconómicas generales del área de estudio

En la región se localizan distintos grupos como los indígenas tule (kunas) y embera-katios que viven de la agricultura en territorios colectivos, pobladores afrocolombianos que se ubican principalmente en el delta de los ríos Atrato y León y en la cuenca Caribe, y comerciantes del interior del país que viven en los cascos urbanos, administradores de fincas bananeras destinadas a la exportación, campesinos de la llanura Caribe que han migrado a Urabá para trabajar como asalariados en las bananeras, los cordobeses y antioqueños dedicados a la ganadería extensiva que controlan amplios territorios y los campesinos que todavía conservan pequeñas parcelas con producción agropecuaria (Uribe de Hincapié, 1992).

En la región se localizan distintos ecosistemas desde bosque seco tropical, bosque húmedo, amplia zona de llanuras y planicies costeras y la serranía de Abibe en las cuales se ubican diferencialmente distintos procesos productivos (Gráfica 5-1).

**Gráfica 5-1: Región de Urabá, relación relieve-ecosistemas y procesos agroindustriales**



A la diversidad y riqueza de los ecosistemas se suma un abigarrado y problemático panorama social marcado por la pobreza de las comunidades (más del 80%) y el aprovechamiento de los recursos de la región en función de variados intereses de clase. En términos políticos, Urabá es considerada de alta conflictividad, dado los intentos de los grupos armados de uno y otro bando por eliminar a los opositores (Martínez, 2006). En la tabla 5-1 se resumen algunas de las características socioeconómicas de sus municipios.

Tabla 5-1: Características socioeconómicas de la región de Urabá por municipio, 2008

Región Municipio	Población	Rural*	Analfab etismo*	Régimen subsidiado*	Habt en miseria*	Habt en pobreza*	NBI urbana*	NBI rural*
Urabá	551261	42,5	16,4	58,6	20,6	62,8	36,8	76,3
Apartadó	144283	14,3	14,6	41,6	18,6	39,6	21,2	44,3
Arboletes	33385	59,4	20,5	69,9	14,3	75,1	44,7	90,8
Carepa	46672	29,0	13,8	48,2	31,3	46,0	36,7	60,5
Chigorodó	63755	14,5	14,1	54,8	31,0	54,6	34,9	69,5
Murindó	3973	71,7	32,4	74,1	3,5	96,5	98,2	96,7
Mutatá	17624	73,7	27,6	65,1	19,5	77,2	43,2	74,9
Necoclí	52008	76,1	20,0	77,7	12,2	85,3	47,2	87,2
San Juan de Urabá	22108	67,6	20,6	79,7	12,6	86,1	58,4	83,9
San Pedro de Urabá	29544	57,3	18,0	80,8	13,9	83,1	70,1	92,6
Turbo	132393	60,8	15,1	59,6	23,0	73,4	57,5	73,7
Vigía del fuerte	5516	60,1	36,5	125,5	4,7	95,3	58,7	74,5

\*Porcentaje población general

Fuente: Gobernación de Antioquia, Departamento Administrativo de Planeación, Anuario Estadístico de Antioquia-2008

### 5.2.3 Definiciones

*Adolescencia:* mujer menor de 20 años (WHO, 2002)

*Pobreza:* ingreso menor a 2 USD diarios (World Bank,1996).

*Pobreza extrema:* ingreso menor a 1 USD diarios (World Bank,1996).

*Necesidades básicas insatisfechas:* alguna de las siguientes características de las condiciones de vida: vivienda inadecuada, servicios básicos insuficientes, hacinamiento crítico, analfabetismo o alta dependencia económica (Feres, 2001).

*Vivienda inadecuada:* vivienda con piso de tierra, material vegetal en paredes y techos (Feres, 2001).

*Servicios básicos insuficientes:* no acceso a agua potable o alcantarillado (Feres, 2001).

*Hacinamiento crítico:* tres personas o más que residen por habitación en la vivienda (Feres, 2001).

*Analfabetismo:* mayor de 15 que no saben leer o escribir (Feres, 2001).

*Alta dependencia económica:* relación de personas del hogar por cada persona que labora igual o superior a 3 (Feres, 2001).

*Régimen Subsidiado de Salud:* subsistema de salud creado en Colombia para beneficiar a las personas que no tienen capacidad de pago; consiste en subsidiarles la prestación de los servicios en salud (República de Colombia, 1993).

## 5.2.4 Hipótesis de estudio

- Las gestantes que tuvieron malaria en el embarazo tiene características socioeconómicas que reflejan peores condiciones de vida que las gestantes que no tuvieron la enfermedad.

## 5.2.5 Aspectos metodológicos

### ***Tamaño de muestra***

El tamaño de la muestra se calculó asumiendo una confiabilidad de 95%, un poder de 80%, una relación caso y controles de 2 a 1, una frecuencia exposición en los controles del 30% y *odds ratio* previsto de 2,5 (por ejemplo: en el estudio de Franco y colaboradores en 1986 se encontró un RR de 2.4 para presentar malaria asociado a las condiciones de la vivienda). Con estos parámetros se determinó un  $n_1$  de 134 casos y un  $n_2$  de 67 controles.

### ***Población de referencia y fuente de datos***

Las gestantes de referencia para este diseño fue la misma que para el estudio prospectivo longitudinal (las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios, que asistieron a CPN tuvieron o no parto hospitalario, y que consultaron a los puestos de diagnóstico o a los servicios de urgencias con sospecha de malaria). Además se tomó como referencia a las familias de estas gestante

La fuente de datos para este diseño fueron las gestantes ingresadas al diseño longitudinal.

### ***Unidades de análisis***

Las unidades de análisis fueron las gestantes y sus familias. A cada unidad de análisis se les aplicaron criterios de inclusión y de exclusión:

#### ***Criterios de inclusión al grupo de los casos***

- Ser diagnosticada con malaria por gota gruesa de sangre periférica.
- Aceptar contestar los cuestionarios socioeconómicos.

#### ***Criterio de inclusión al grupo de los controles***

- No haber sido diagnosticada con malaria durante el tiempo de estudio.
- Haber tenido un tiempo de seguimiento  $\pm$  una semana similar a los casos.
- Aceptar contestar los cuestionarios socioeconómicos.

### ***Selección de las gestantes***

Las gestantes fueron seleccionadas por conveniencia procurando que tanto casos como los controles tuvieran tiempo similares de seguimiento.

### ***Recolección de la información***

Las gestantes seleccionadas para participar en el diseño casos y controles fueron buscadas en sus residencias en donde se les explicó las condiciones de su participación. Una vez comprendida las condiciones se les realizaron las siguientes encuestas: 1) Características sociales y familiares de las gestantes, 2) Características de la vivienda y el entorno peridomiciliario y 3) Trabajo e ingreso de los miembros de la familia (Anexo D5).

### ***Aspectos indagados y categorías***

En el Anexo E4 se detallan cada los aspectos sociales y económicos indagados a la gestantes y sus familia.

### **Análisis estadístico de datos socioeconómicos**

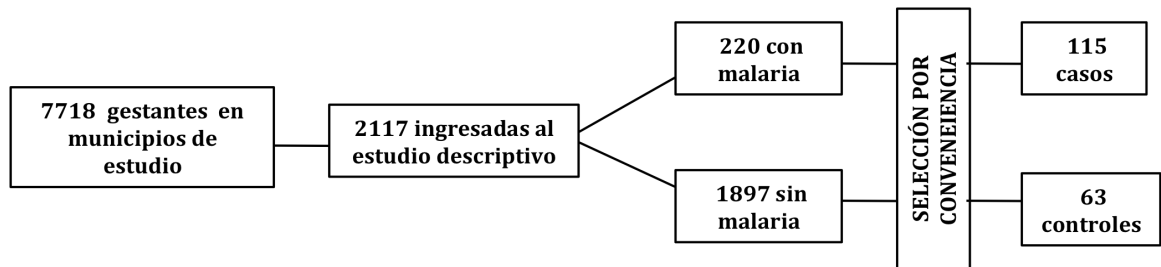
Los datos se ingresaron y analizaron con el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 17.0 para Windows. Se compararon los promedios de las variables continuas entre los grupos de caso y controles con la prueba t de Student y los rangos de valores con la prueba de Mann-Withney si era el caso. Se determinaron diferencias de proporciones con la prueba de chi cuadrado de Mantel y Haenszel o el test exacto de Fisher; se calculó el OR y su intervalo de confianza de 95% para medir la magnitud de la diferencia de riesgo entre casos y controles.

Cada categoría de cada uno de los aspectos indagados fue analizada en relación con el conjunto de las otras en cuanto a la posibilidad de asociarse o no con MDE, por ejemplo en el caso del lugar de residencia se evaluó la asociación entre el hecho de que ésta viviera en una localidad ubicada en la serranía frente al hecho de que viviera en una localidad ubicada en las otras zonas (cabecera municipal, zona costera, zona de cultivos de banano o plátano y la llanura hacia la costa atlántica). o el que viviera en la zona costera frente a que viviera en las otras zonas (cabecera municipal, zona de cultivos de banano o plátano, llanura hacia la costa atlántica y piedemonte de la serranía). Iguales análisis se hicieron sucesivamente para cada variable estudiada.

## **5.3 Resultados**

Los resultados de esta sección fueron obtenidos del diseño de casos y controles anidado en la cohorte de gestantes. Las encuestas socio-económicas se realizaron a 178 de las gestantes, 115 que tuvieron diagnóstico de malaria y 63 sin malaria (Gráfica 5-2).

**Gráfico 5-2: Conformación grupos de estudio**



### **5.3.1 Características sociodemográficas generales**

El 33,1% de las gestantes ingresadas residían en el municipio de Turbo, 34,3% en Necolí, 25,3% en Apartadó y 7,3% en Carepa. El 53,6% del las gestantes vivían en sitios ubicados en la región montañosa (serranía de Abibé), 19,8% en las cabeceras municipales, 10% en la zona costera, 10,9% en la zonas de cultivos de banano y plátano y 6,3% en los valles al norte del golfo utilizados principalmente para ganadería. Las gestantes que residían en alguna localidad de la serranía tuvieron mayor riesgo de tener malaria en comparación con aquellas que vivían en otra zonas geográficas de Urabá (OR= 3,14, IC 95%: 1,45-6,83; valor de p= 0,003) (Tabla 5-2).

La mediana de edad de los casos fue de 22 años (RIQ: 18-28), no fue estadísticamente diferente a la edad de los controles (valor de p prueba de Mann Whitney= 0,466). 21.1% de las gestantes con malaria tuvieron edad inferior a 20 años. Este aspecto se asoció con un mayor riesgo de MDE (OR= 3,09, IC 95%: 1,12-8,57; valor de p= 0,024).

El 93,5% de las gestante manifestaron tener algún grado de escolaridad, al momento de la entrevista 41,7% habían cursado al menos un grado de primaria y 46,5% al menos uno de secundaria, sólo 0,6% refirió acceder a educación técnica o universitaria. La frecuencia de malaria en las gestantes con secundaria completa o un grado mayor fue significativamente inferior a la encontrada en gestantes con un grado educativo inferior (OR= 0,39, IC 95%: 0,17-0,90; valor de p= 0,025).

Casi nueve de cada 10 gestantes estaban en una relación estable ya fuera de tipo marital (16,5%) o unión libre (72,8%). Alrededor de 6 de cada 10 formaban parte de una familia nuclear y menos una de cada 10 de una familia monoparental. En promedio las familia tuvieron un número de integrantes de 5,0 ± 2,5.

El 54,5% tenían seguridad social (SGSSS), de las cuales 86,6% accedieron a través de subsidio estatal. Casi nueve de cada 10 gestantes tenían una relación estable ya fuera de tipo marital (16,5%) o unión libre (72,8%). Seis de cada 10 hacían parte de una familia nuclear y menos una de cada 10 de una familia monoparental. En promedio las familia tuvieron un número de integrantes de 5,0 ± 2,5. Los análisis bivariados no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles según estas características.

**Tabla 5-2: Estimación de riesgo para MDE en relación a características sociodemográficas**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC95%	Valor P
Edad	< 20 años	24	5	3,09	1,12-8,57	0,024
	≥ 20 años	90	58			
Ubicación de la residencia	Serranía	38	19	3,14	1,45-6,83	0,003
	Otra zona	21	33			
Estado civil	Soltera	12	5	1,45	0,48-4,33	0,509
	Casada	88	53			
Nivel educativo	Secundaria completa	12	15	0,39	0,17-0,90	0,025
	Otro inferior	96	47			
Seguridad social en salud	Sin	45	24	1,25	0,65-2,42	0,506
	Con	51	34			
Tipo de familia	Monoparental	12	5	1,41	0,47-4,19	0,539
	Nuclear o extensa	99	58			

IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio

### 5.3.2 Características de trabajo e ingreso

El número de integrantes de la familia que trabajaban tuvo un promedio de 1,22 ± 0,53 (mediana de 1, RIQ: 1-1) en los casos y 1,19 ± 0,40 (mediana de 1, RIQ: 1-1) en los controles (valor de p prueba t de Student=0,723). El ingreso familiar mensual (sumatoria de los ingresos de las personas que laboraban) y el ingreso per cápita mensual (ingreso familiar/número de miembros de la familia) tuvieron promedios de 146,35 ± 128,52 USD (mediana de

120 USD, RIQ: 60-200) y  $33,55 \pm 29,9$  USD (mediana de 25 USD, RIQ: 12,5-40), en el grupo de gestantes con MDE y  $150,45 \pm 117,55$  USD (mediana de 107.5 USD, RIQ 82.5-200) y  $29,85 \pm 17,13$  USD (mediana de 25 USD, RIQ: 12.5-37,9) en las gestantes sin MDE. Sin que se encontraran diferencias entre casos y controles.

Sólo 57,1% de las personas que trabajaban tenían un trabajo estable. La razón de dependencia de las familias, es decir el número de personas que dependen de cada persona que trabaja, fue en promedio de 4,3. Una razón mayor a 3 (alta dependencia) se encontró en 61,3% de las familias de gestantes con MDE y en 60,3% de las familias de gestantes que no se infectaron. El 87,7% de las gestantes tenían ingresos inferiores al nivel de pobreza (84,8% de los casos y 92,9% de los controles) y 57,4% inferiores al nivel de pobreza extrema (58,6% de los casos y 55,4% de los controles). No se encontraron diferencias en las frecuencias de estas características entre los grupos.

La mayoría de los integrantes de la familia que trabajaban (45,8%) se dedicaban a una activada económica no específica. Entre aquellos con una actividad específica, 72% se dedicaban a la agricultura. Las gestantes que tuvieron al menos una familiar dedicado a esta actividad tuvieron mayor riesgo de malaria en comparación con las gestantes de familias cuyos familiares se dedicaban a otras actividades (OR= 2,64, IC 95%= 1,32-5,30; valor de  $p=0,006$ ) (Tabla 5-3).

**Tabla 5-3: Estimación de riesgo para MDE en relación a la actividad económica y el ingreso**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC95%	Valor P																										
Actividad económica de los integrantes de la familia	Agricultura	48	15	2,64	1,32-5,30	0,006																										
	Otra	57	47				Trabajo estable	Si	58	34	0,97	0,51-1,85	0,925	No	44	25	Ingreso per cápita menor a 2 USD diarios	Si	84	52	0,43	0,14-1,37	0,144*	No	15	4	Ingreso per cápita menor a 1 USD diarios	Si	58	31	1,14	0,59-2,21
Trabajo estable	Si	58	34	0,97	0,51-1,85	0,925																										
	No	44	25				Ingreso per cápita menor a 2 USD diarios	Si	84	52	0,43	0,14-1,37	0,144*	No	15	4	Ingreso per cápita menor a 1 USD diarios	Si	58	31	1,14	0,59-2,21	0,696	No	41	25						
Ingreso per cápita menor a 2 USD diarios	Si	84	52	0,43	0,14-1,37	0,144*																										
	No	15	4				Ingreso per cápita menor a 1 USD diarios	Si	58	31	1,14	0,59-2,21	0,696	No	41	25																
Ingreso per cápita menor a 1 USD diarios	Si	58	31	1,14	0,59-2,21	0,696																										
	No	41	25																													

IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio

\*Test exacto de Fisher

### 5.3.3 Características de la vivienda y el peridomicilio

De las 178 viviendas estudiadas 62,8% tenían al menos una características de una vivienda inadecuada: piso de tierra (n=104), techos de palma, paja u otro vegetal (n=72), paredes de guadua o chonta (n=5). El 67,8% de las familias eran dueñas de la vivienda que habitaban. El 28,7% de los casos y 31,7% de los controles residían una vivienda tipo rancho o tugurio (valor de  $p= 0,675$ ) (Tabla 5-4).

Por vivienda residían  $5,6 \pm 2,5$  personas en promedio, las cuales se acomodaban en  $2,2 \pm 1,7$  dormitorios. La relación personas/dormitorios fue de  $2,9 \pm 1,3$  y se encontró una relación personas/dormitorio mayor a 3 en 30,5% de familias de los casos y en 32,8% de los controles (valor de  $p=0,339$ ). El 89,1% de las viviendas la cocina estaba separa de los demás cuartos.



El 62,8% de las viviendas tenían cuerpos de agua cerca o a su alrededor. Arroyos, quebradas o ríos fueron los que con mayor frecuencia se identificaron (54,5%). Así mismo, el 71,3% de las viviendas tuvo algún tipo de vegetación a su alrededor, la cual la mayoría de veces fue catalogada como monte (52,8%). Las gestantes cuyas viviendas tenían un cuerpo de agua cerca o alrededor tuvieron con un riesgo cuatro y media veces mayor de infectarse por *Plasmodium spp.* (OR=4,55, IC 95%= 2,33-8,87; valor de p=0,001). Mientras las gestantes con algún tipo de vegetación alrededor de la vivienda presentaron un riesgo casi tres veces mayor de infectarse (OR= 2,87, IC95%= 1,46-5,65; valor de p= 0,002) (Tabla 5-3). No se encontraron diferencias entre los casos y controles para los materiales del suelo, el techo o las paredes.

La gestantes cuyas viviendas estaban rodeadas de cuerpos de agua y aquellas cuyas viviendas tenían vegetación alrededor, presentaron excesos de incidencia de 11,4% y 17,8% respectivamente. Las proporciones de la incidencia de MDE que se evitaría controlando estos aspectos serían de 16,3% y 27,9%.

**Tabla 5-4: Estimación de riesgo para MDE en relación a las características de la vivienda y el peridomicilio**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC 95%	Valor P
Tipo de vivienda	Rancho	31	20	0,87	0,44-1,70	0,675
	Vivienda unifamiliar	77	43			
Material del techo	Palma u otro vegetal	52	20	1,83	0,96-3,50	0,065
	Teja, zinc o cemento	61	43			
Cuerpos de agua alrededor de la vivienda	Si	83	25	4,55	2,33-8,87	0,001
	No	27	37			
Vegetación alrededor de la vivienda	Si	88	36	2,87	1,46-5,65	0,002
	No	23	27			

IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio

### 5.3.4 Calidad de los servicios básicos

El 84,3% de las gestantes y sus familias carecían agua potable o alcantarillado. En la mayoría de casos el agua para consumo humano provenía de un pozo (37,9%) y de las precipitaciones (27,1%). Sólo 16,9% tenían servicio sanitario con inodoro de agua corriente y 42,7% realizaban sus necesidades fisiológicas a cielo abierto. La mitad cocinaba con leña (50,3%). El 54,2% de las familias tenía luz eléctrica. Y en casi la tercera parte las familias los residuos sólidos eran recolectados por una empresa pública o privada (33,1%).

Que las familia obtuviera el agua para consumo de una quebrada o río se asoció a una probabilidad 7,7 veces mayor de MDE. Cocinar con leña, usar vela para alumbrarse en la noche y tener un manejo inadecuado de las basuras se asociaron con probabilidades de 3,7, 2,7 y 2 veces más de presentar un caso de MDE respectivamente (Tabla 5-5).

**Tabla 5-5: Estimación de riesgo para MDE en relación a la calidad de los servicios básicos**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC95%	Valor P
Agua para consumo humano de quebrada o río	Si	23	2	7,71	1,75-33,89	0,001*
	No	91	61			

Cocinar con leña	Si	70	19	3,68	1,91-7,11	0,001
	No	44	44			
Sin servicio sanitario en la casa	Si	49	26	1,03	0,55-1,93	0,925
	No	64	35			
Se alumbran con vela	Si	29	7	2,73	1,12-6,66	0,023
	No	85	56			

IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio

\*Test exacto de Fisher

### 5.3.5 Medidas de prevención de malaria en la vivienda

En las entrevistas se interrogó por la presencia de algunas medidas de protección como toldillos y ventiladores en la vivienda y sus dormitorios. El promedio de toldillos en las viviendas de gestantes con MDE fue  $2,3 \pm 1,6$  (mediana de 2, RIQ: 1-3) y en las de gestantes sin malaria fue  $2,4 \pm 1,5$  (mediana de 2, RIQ: 1-3), los cuales fueron estadísticamente similares ( $p=0,788$ ).

No hubo asociación entre la presencia de toldillos en la vivienda y la frecuencia de MDE. Tampoco hubo para una razón mayor a 2 persona por toldillo (Tabla 5-6).

**Tabla 5-5: Estimación de riesgo para MDE en relación a la calidad de los servicios básicos**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC95%	Valor P
Uso de toldillo en la familia	No	16	4	2,46	0,78-7,70	0,113*
	Si	96	59			
2 o menos personas por toldillo	Si	35	27	0,68	0,35-1,32	0,251
	No	61	32			
Presencia de ventilador en los dormitorios	Si	35	25	0,72	0,38-1,38	0,323
	No	70	36			

IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio

\*Test exacto de Fisher

### 5.3.6 Necesidades básicas insatisfechas y MDE

El 96,1% de las familias de las gestantes ingresada tuvieron al menos una necesidad básica sin satisfacer, 78,7% tuvieron entre 1 y 3. La ausencia de servicios básicos como agua potable y alcantarillado fue la NBI más frecuente (84,3%), seguida de la vivienda inadecuada (62,7%) y la alta relación de dependencia (60,9%). Por otro lado la presencia de integrantes en la familia mayores a 12 años que no sabía leer ni escribir fue la NBI menos frecuente (8,8%). El promedio de necesidades básicas insatisfechas fue similar entre casos y controles ( $2,4 \pm 1,2$  vs.  $2,3 \pm 1,2$  respectivamente, valor de p prueba t-Student=0,813).

A pesar, de que estas necesidades presentaron mayores porcentajes de insatisfacción en el grupo de los casos, ninguna se asoció con mayor riesgo de infección materna por *Plasmodium spp.* (Tabla 5-6).

**Tabla 5-6: Estimación de riesgo para MDE en relación a NBI**

Variable	Categoría	Casos (n)	Control (n)	OR	IC95%	Valor P
Vivienda inadecuada	Si	75	36	1.44	0.77-2.71	0.255

	No	39	27			
Servicios básicos insuficientes	Si	101	49	2.06	0.91-4.66	0.078
	No	14	14			
Hacinamiento crítico	Si	30	13	1.37	0.66-2.28	0.399
	No	84	50			
Mayores de 15 años analfabetas	Si	10	3	2.11	0.56-8.04	0.263
	No	82	52			
Cabeza de familia con menos de tres años de escolaridad	Si	27	11	1.83	0.83-4.06	0.134
	No	63	47			
Alta dependencia económica	Si	68	38	1.04	0.55-1.96	0.902
	No	43	25			

## 5.4 Discusión

Cada vez con mayor frecuencia se reconocen la influencia que tienen la materialidad de la vida y las dinámicas sociales sobre los procesos de salud-enfermedad, y la necesidad de su comprensión para asegurar la mayor eficacia de las intervenciones en salud (Piñeros, 2010). Sin embargo, el estudio de estos aspectos en relación a la malaria ha sido escaso. Según una búsqueda realizada en Pubmed, Medline y Lilacs en marzo de 2010, 0,12% de las publicaciones de malaria, indexadas en estas bases de datos, indagaron explícitamente por los aspectos sociales, económicos y culturales relacionados con esta enfermedad y su control y sólo 17 en el grupo de gestantes (Anexo A4).

El 70% de estos estudios se enfocaron en los conocimientos, actitudes y prácticas de embarazadas, personas de la comunidad o proveedores de servicios salud respecto a la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Algunos otros, en los aspectos sociales, económicos y culturales que condicionaban esos conocimientos y prácticas, y dos en describir como las dinámicas de poder asociadas al género influían en los impactos de malaria.

Ninguna de estas investigaciones estudió la relación entre la epidemiología de MDE con los aspectos socioeconómicos de las gestantes y sus familias, tampoco lo hicieron las investigaciones epidemiológicas realizadas en las Américas.

Estudiar estos aspectos implica reconocer el carácter complejo de los problemas de salud, que se producen por la confluencia de realidades biológicas e histórico-sociales. Su conocimiento permite una comprensión más completa y crítica de la epidemiología, en este caso de MDE.

Los aspectos explorados en este estudio pretenden dar cuenta de algunos componentes de los determinantes sociales de esta enfermedad, para desde allí plantear posibles explicaciones de la epidemiología de malaria, y sus procesos de susceptibilidad y exposición diferencial a la enfermedad (Piñeros, 2010).

### 5.4.1 Características sociales de las gestantes y MDE

Las gestantes estudiadas y sus familias tuvieron características sociales similares a las de la población general de la región de Urabá durante los años de estudio. El predominio de ciertos tipos familiares y el número de integrantes de los hogares fueron muy similar a los reportado para la región (Gobernación de Antioquia-PLANEACIÓN, 2008). Al igual que en un estudio

realizado por Jaramillo-Ceballos en Turbo (2007), se destacó el porcentaje elevado de familias nucleares con no más de 3 hijos (75%), en donde los hijos menores de 10 años habitaban con padres menores de 35 años.

El porcentaje de gestantes que indicaron pertenecer al régimen subsidiado de salud fue algo inferior al reportado por los informes oficiales (44,8% vs. 59,6%), por otro lado las que admitieron estar sin seguridad social en el momento del estudio fue superior a las de la población general (47,4% vs. 19,7). Al igual que en estos reporte se destaca la bajas coberturas al régimen contributivo de salud. Estas diferencias reflejan el escaso acceso al sistema de salud observable en las mujeres que habitan predominantemente en zonas rurales, las cuales carecen de procesos formales de trabajo y viven en condiciones de pobreza y marginación, condiciones que determinan el acceso a la seguridad social en Colombia y las formas en que se acceden, más allá de la garantía del derecho a la salud o la práctica de los ciudadanos como sujetos de estos derechos (Hernández, 2002).

Además, se reportaron escasos porcentajes de gestantes que culminaron el ciclo educativo de secundaria básica y que accedieron a la educación superior. Casi la mitad de las gestantes se quedaron en el ciclo de primaria básico o no accedieron al sistema educativo. Estos resultados son alarmantes tanto para el futuro social y económico de las mujeres de la región, como para el de su salud.

Las mujeres con poca educación tienen menor capacidad para diseñar un proyecto de vida autónomo, y la mayoría terminan embebida en dinámicas de subordinación frente al hombre y de violencia. Las mujeres que viven en zona rural y que tienen niveles educativos más bajos acceden con menos frecuencia a los servicios de salud disponibles. El nivel educativo se ha asociado con la búsqueda de cuidado médico, la adquisición de habilidades y la comprensión de la información suministrada en los controles prenatales, las prácticas de alimentación y autocuidado, y el reconocimiento de signos de peligro del embarazo (Ikeako, 2006). En Kenia, un nivel educativo alto se asoció con mayor posibilidad de autonomía en la toma de decisiones que afectan la salud de la mujer (Fotso, 2009). La baja escolaridad se ha asociado con la mayor posibilidad de presentar mortalidad perinatal y la mayor frecuencia de embarazo adolescente e infecciones de transmisión sexual (Shah, 2000; de Lima, 2009). En Colombia 26% de aquellas con bajo o ningún nivel educativo y 33% no tuvieron atención del parto en una institución de salud (PROFAMILIA, 2005).

La escolaridad es uno de los aspectos que se han asociado con mayor prevalencia de malaria, y que influye en los conocimientos que sujetos y comunidades tiene acerca de la enfermedad y su transmisión, así como sobre las prácticas para su tratamiento y prevención.

El grado de escolaridad se relaciona con el riesgo para sufrir enfermedades en zonas endémicas de malaria. En un estudio realizado entre 2001 y 2006 en la región amazónica de Brasil, se encontró, que además de malaria, el bajo nivel educativo se asociaba con mayores frecuencias de lepra, tuberculosis, dengue y leishmania (Penna, 2009). En Malawi, un análisis de la distribución espacial del riesgo reveló que los lugares con alta mortalidad en menores de 5 años compartían el hecho de tener mayor endemia de malaria, mayor frecuencia de madres adolescentes y una escolaridad inferior a la primaria (Kazembe, 2007). En una región central de Vietnam un nivel educativo alto era un factor de protección contra malaria (Erhart, 2005).

En relación a MDE la escolaridad ha sido un aspecto poco estudiado. El haber alcanzado un alto grado es considerado un factor protector para malaria en el gestante ya que se ha asociado con mejores conocimientos sobre malaria, mayor adherencia al uso de toldillos impregnados con piretroides e inicio oportuno del cuidado prenatal y al tratamiento preventivo de malaria. En las gestantes de este estudio se corroboró la asociación entre la alta escolaridad y la menor probabilidad de malaria. Las razones de esta protección tuvieron que ver con el hecho de que las mujeres con este grado de escolaridad tuvieron mejores condiciones de vida y ella y sus familias trabajaban en actividades que implicaban menor exposición a la enfermedad.

Una debilidad de este estudio consistió en la forma en que se indagó por la etnia de la gestante. Los investigadores de campo clasificaron las gestantes por etnia de acuerdo a criterios físicos como el color de la piel y otros rasgos característicos como la forma de los ojos y de la nariz, la implantación y textura del pelo, etc. Esta forma de determinar la etnia implica un sesgo de observación asociado con la formación del personal de campo, que en su totalidad pertenecía al campo de la biomedicina sin ninguna formación en ciencias sociales. Ella desconoce la tendencia de la demografía de los últimos cuarenta años que establece la etnia como el autoreconocimiento de los sujetos como parte de un grupo social.

Esto explica la muy marcada discordancia entre la distribución de frecuencias según el grupo étnico de la cohorte y la de la población en general de la región. Mientras en el estudio se reportó un porcentaje de gestantes afrodescendientes de 11,6%, según el censo de 2005, la población de la región que dijo pertenecer a este grupo fue de 51,5%. En este último caso el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) indagó por el autorreconocimiento con la pregunta: ¿De acuerdo con su cultura, pueblo o rasgos físicos, es o se reconoce como? (DANE, 2005). Por este motivo, el presente estudio no pudo dar cuenta de las diferencias entre la epidemiología de MDE y la etnia de la gestante, ni mucho menos sobre los contextos socioeconómicos que podrían explicar las dinámicas de inequidad asociadas a la etnia.

### **5.4.2 Lugar de residencia y MDE**

Para fines del análisis la región fue dividida en cuatro zonas geográficas bien definidas, con el objetivo de describir la distribución de la enfermedad. Este fue quizás uno de los resultados más importantes, pues a través de él se pudo aproximar a la delimitación de territorios con frecuencia diferencial de malaria.

La distribución porcentual de los casos de MDE fue diferente entre las distintas zonas geográficas (serranía, zonas de cultivos de banano y plátano, zona costera, zonas de urbana o corregimientos, valles), y se localizó predominantemente en las veredas ubicadas en la serranía de Abibe. Incluso el hecho de que una gestante residiera en alguna vereda de esta zona se identificó como factor de riesgo para malaria.

Este comportamiento se correlacionó con la historia epidemiológica de malaria en la población general que se ha documentado para Turbo y Necoclí, donde un análisis con los datos de doce años (1998 a 2009) ha mostrado un mayor riesgo de transmisión en los corregimientos ubicados en la serranía: Pueblo Nuevo, El Totumo, Las Chagas en el caso de Necoclí; El Tres, El Dos y Nueva Antioquia en el caso de Turbo (Programa ETV Necoclí, 2009; Programa ETV Turbo, 2009).

Las condiciones ecológicas de las veredas ubicadas en la serranía permiten la existencia de criaderos y la permanencia de vectores primarios de malaria. Allí se ubican se localizan bosques húmedos tropicales y yacen las principales de fuentes hidrográficas de la región. En los períodos de verano (Enero-Marzo y Julio-Septiembre) éstas se estancan y facilitan la cría de vectores y la transmisión de la enfermedad, lo cual concuerdan con los ciclos intranuales descritos por algunos autores (Piñeros, 2001b).

A esta realidad se suma un abigarrado panorama social por la diversidad étnica de la serranía donde se ubican las comunidades indígenas de la región, población campesina originaria de los departamentos de Córdoba y Sucre, y población desplazada que han sido reubicados allí en los últimos años. Cuyas familias presentan peores condiciones vida, peor calidad de viviendas, más necesidades básicas insatisfechas y menores ingresos (Acción Social, 2009).

En comparación con gestantes que residían en otras zonas de la región, las gestantes de la serranía y sus familias residían en viviendas construidas con materiales más inadecuados y tenían peores servicios públicos básicos. Residir en la serranía se asoció 4,1 veces más con una viviendas con techos de palma, y once veces más con no tener agua potable y adquirir el agua para consumo de estanques o ríos cercanos a la vivienda. Es decir, estas gestantes vivían en casa más expuestas al entorno y tenían rutinas podría aumentar el contacto con los vectores de malaria.

### 5.4.3 Trabajo y MDE

El modo cómo el hombre se apropia de la naturaleza por medio del trabajo influye sobre los proceso biológico de deterioro y los perfiles de exposición a diferentes agentes (Quevedo, 1994).

En este estudio se encontró que las gestantes acceden muy poco al trabajo formal, sólo 4 de las 178 encuestadas se dedicaban a alguna actividad económica en el momento de la encuesta, la mayoría (3 de 4) en alguna actividad agrícola. En general, el estudio destacó la informalidad y la poca estabilidad laboral. Muchos de los encuestados no especificaron una actividad particular, se conoce por otras fuentes que en la región priman las actividades agrícolas y ganaderas sobre otras (Acción Social, 2009).

Para el caso de malaria diferentes actividades económicas han sido relacionadas con mayor riesgo de enfermar. Actividades agrícolas, minería de aluvi6n, explotación de madera, construcción de infraestructura y actividades relacionadas con los cultivos ilícitos en zonas selváticas, así como las condiciones de inadecuadas de trabajo han sido reportadas con mayor frecuencia en relación con la mayor frecuencia de la enfermedad (Barbieri, 2007; Vittor, 2009).

En Colombia algunos estudios han explorado esta relación. En el valle del río Naya se reportó que en épocas de cosecha existe un aumento en el flujo de personas que facilita la transmisión de malaria (Sevilla-Casas, 1993). En Buenaventura se encontró que los sitios de trabajo de actividades como el cultivo de peces y la minería presentaban con mayor frecuencia criaderos positivos para *Anopheles spp.* Además encontró una mayor frecuencia de parasitemia positiva en las familias donde alguno de sus miembros se dedicaban a alguna ocupación en los bosques y selvas cercanas al municipio (Carrasquilla, 2001). El hecho de que

algún miembro de la familia esté más expuesto a malaria debido a su actividad económica, ya había sido reportado por Banguero para actividad forestales como la extracción de madera y la agricultura (Banguero, 1984).

Que algún miembro de la familia de la gestante tuviera como actividad principal la agricultura fue reconocido como un factor de riesgo para que ella presentara malaria. Este aspecto no había sido reportado antes por ningún estudio de MDE. Este mayor riesgo se puede relacionar con la mayor posibilidad de infección del familiar, quien posiblemente podría actuar como caso incidente para la malaria en el hogar. Además se debe tener en cuenta que el carácter itinerante de la familia campesina que llega a la zona muchas veces no justifica la construcción de viviendas adecuadas y protegidas.

#### 5.4.4 Pobreza y MDE

Existen múltiples definiciones de pobreza, entre estas se incluyen el ingreso económico de un individuo o su familia y el hecho de que este sea suficiente para satisfacer las necesidades vitales mínimas, y el grado de la satisfacción de las necesidades básicas. Los componentes de estas definiciones que intentan abarcar un fenómeno tan complejo como la pobreza, han sido indagados individual o combinadamente en relación a malaria.

La pobreza ha sido reconocida como un determinante clave de la salud (Bates, 2004). En los lugares donde más personas viven con menos de 2 USD diarios, se concentran la mayoría de eventos que afectan la morbi-mortalidad materna y perinatal. Según un informe publicado por OMS en 2007, 99% de las muertes maternas que se registraron en 2005 se presentaron en los países en desarrollo. En estos países se presentó una razón de mortalidad materna de 450 por cada 100000 nacidos vivos, que contrasta marcadamente con la de 9 por cada 100000 nacidos vivos, calculada para los países desarrollados. Mientras el riesgo de defunción materna a lo largo de la vida adulta (probabilidad que una mujer mayor de 15 años llegue a fallecer por una causa materna) en África sub-sahariana es de 1 en 22, en Asia meridional es de 1 en 61, en Oceanía es de 1 en 62 y en Latinoamérica y el Caribe es de 1 en 290; en los países de las regiones desarrolladas este riesgo es de 1 por cada 7300 maternas. (WHO, 2007).

Según Steketee las gestantes de familias con menores ingresos económicos tienen mayor riesgo de anemia grave, ya que con mayor frecuencia inician el embarazo con deficiencias nutricionales, tienen peor alimentación y presentan enfermedades como parasitosis intestinales y malaria. Como consecuencia, sus hijos tienen mayor prevalencia de BPN y desnutrición infantil (Steketee, 2003). La depresión post-parto, las infecciones maternas y la infección por VIH también son más frecuentes en las gestantes con peores ingresos (Matijasevich, 2009; van Dillen, 2007).

Se reconoce que más de la mitad de los casos de malaria se presentan en las personas más pobres del planeta, siendo las mujeres y los niños los más afectados debido a su mayor vulnerabilidad social, su menor capacidad para enfrentarla y poder responder a los cambios que plantea y su acceso y poder limitados sobre los bienes y servicios sociales para su cuidado (Breman, 2004; Worrall, 2005).

De acuerdo con Bonilla-Castro y colaboradores, la edad, el sexo, el nivel educativo, la ocupación, los ingresos influyen en la frecuencia de la malaria y condicionan la toma de

decisiones en cuanto a las medidas de prevención y curación de la enfermedad entre los miembros de la familia (Bonilla-Castro, 1991). Tres tesis de grado de la Universidad de Antioquia realizadas en municipios de Antioquia y Cordoba, asociaron la falta de recursos financieros de la familia, la precariedad de las viviendas y de las condiciones de trabajo con una mayor frecuencia de malaria (Álvarez-Pérez, 1987; Rodríguez, 1989; Agudelo-Castro, 1992).

Se considera que las personas con menores ingresos residen en viviendas de mala calidad, con paredes y techos incompletos que aumenta el riesgo de exposición al mosquito-vector y se relaciona con una mayor prevalencia de la enfermedad (Coleman, 2010). Así mismo se ha observado que estos sujetos tienen restricciones para el acceso a los servicios de salud y más en sistemas en que los modelos de atención requieren que los pacientes asuman parte de los costos de la atención, como en el caso colombiano. Esto repercute significativamente en la posibilidad de un diagnóstico y tratamiento oportuno, y limita el acceso a las medidas de prevención como mosquiteros tratados con insecticidas (Noor, 2007). Esta razón ha sido reportada como la más importante para la no prevención de MDE (Mbonye, 2006a; Pettifor, 2008).

Aquí se indagó por la relación entre la pobreza y MDE. Para ello se utilizaron dos definiciones de pobreza. Una que tuvo el ingreso como eje central del fenómeno, con la que se construyeron subcategorías como la línea de pobreza y la línea de miseria. La otra tuvo en cuenta la satisfacción de las necesidades básicas como indicador (Worrall, 2005).

Ninguno de estos indicadores se relacionó con MDE. Esto se explica por el gran porcentaje de personas con ingresos por debajo de la línea de pobreza de los habitantes de la zona, así como el alto grado de insatisfacción de las necesidades básicas de la población. Entre las familias de las gestantes encuestadas 87,7% se encontraban debajo de la línea de pobreza y 57,4% por debajo de la línea de miseria. Así mismo 90,5% tenía al menos una necesidad básica insatisfecha. Estos resultados fueron similares a los reportados por la Gobernación de Antioquia para la población general de los municipios incluidos en el estudio, donde los porcentajes de habitantes que ganaban menos de 2 USD al día fueron: 46% para Carepa, 85,3% para Necoclí y 73,4% para Turbo; y los porcentajes de habitantes con NBI en zonas rurales fueron de 60,5%, 87,2% y 73,7% respectivamente (Gobernación de Antioquia-PLANEACIÓN, 2008).

#### **5.4.5 Vivienda, servicios básicos y MDE**

La vivienda como espacio básico de socialización, es además el espacio de protección respecto al entorno y sus posibles peligros, además ayuda a explicar el proceso de transmisión de malaria (Piñeros, 2010). La calidad de los techos y paredes, los materiales de construcción, la presencia o no de servicios básicos intradomiciliarios y las características del entorno, ayudan a explicar el contacto hombre-vector necesario en el proceso de transmisión. Por otro lado el número de habitaciones de la vivienda y el hacinamiento puede reflejar la proximidad entre enfermos y sanos.

Varias investigaciones han relacionado algunas características de la vivienda con mayor riesgo de malaria. En Etiopía se determinó que la incidencia de malaria se incrementó en la casa con techos de barro, ventanas abiertas, aleros abiertos, una sola habitación para dormir y la cocina en el mismo dormitorio (Ghebreyesus, 2000), mientras en Perú lo fueron las



paredes construidas con adobe o estera y los techos incompletos. En Sir Lanka, Perú y México la cercanía de la vivienda a potenciales criaderos anophelinos y la presencia en el peridomicilio de vegetación tipo bosque o cultivos de frutales, algodón o arroz también se han determinado como posible factores de riesgo (Konradsen, 2003, Rodríguez-Ulloa, 2008).

En Colombia, vivienda tipo carpa, rancho o tugurios se ha relacionado con un mayor riesgo de transmisión, así mismo el uso de materiales inadecuados en las paredes o techos (guadua, chonta y palma) y las paredes y ventanas incompletas se relacionaban significativamente con la mayor presencia de la enfermedad (Banquero, 1984; Franco, 1986; Sevilla-Casas, 1993).

El estudio indagó por las características de las vivienda y el peridomicilio, y encontró una fuerte asociación de la malaria en la embarazada con la presencia de cuerpos de agua y vegetación tipo monte o rastrojo alrededor de la vivienda. Ambos aspecto muy relacionados entre sí. De cuerdo con Rodríguez-Ulloa esta fuerte relación se puede explicar por el hecho de que potenciales criaderos anophelinos, favorecen el desarrollo de algas verdes filamentosas que expuestas al sol propician el hábitat ideal para los mosquitos. La vegetación permite la filtración de agua y puede aumentar la capa freática cercana a al vivienda formado colecciones de agua estancada que favorecen la densidad vectorial (Rodríguez-Ulloa, 2008). Otro hallazgo importante fue la tendencia a la significancia encontrada para el hecho de que los techos de las viviendas hayan sido construidos con palma. Este material no permite una adecuada protección frente a los vectores ya que favorecen su paso y se pueden convertir en sitios de reposo.

En cuanto a los servicios básicos el estudio mostró que el hecho de que las familias adquirieran el agua para consumo de un estanque o río, cocinaran con leña, eliminaran las basuras al aire libre o se alumbraran con vela en la noche eran factores de riesgo asociado con MDE. Todas estas características revelan la precariedad de las viviendas y las condiciones de pobreza en que vivían las gestantes. Estos aspectos indicarían que las mujeres con MDE tuvieron mayor exposición a la enfermedad y que esta exposición involucró distintos mecanismos, como el mayor contacto con fuentes de agua, la vivienda más desprotegida y la mayor frecuencia de actividades en el exterior de la casa, los cuales tuvieron mayor peso que la ausencia de medidas de protección individual como el usos de toldillos.



# **6. Capítulo 6: Modelos explicativos de MDE en Urabá.**

## **Resumen**

Anemia materna, bajo peso al nacer, parto pretérmino, aborto, mortinatos y malaria congénita son algunos de los impactos que se han asociado a malaria en la embarazada. En las regiones endémicas colombianas se desconocen cuales de estos son los impactos más frecuentes e incluso poco se conocen el perfil de estos para la región de las Américas. En este capítulo se identifican los impactos de la MDE en la gestante, el embarazo y el neonato para la de la región de Urabá.

## **6.1 Introducción:**

La investigación epidemiológica de malaria en general y malaria en el embarazo en particular se ha centrado en dilucidar los aspectos biomédicos explicativos de la enfermedad. Muy poco se han estudiado los aspectos socioeconómicos asociados a esta y mucho menos se han indagado por posibles modelos explicativos que integren la realidad biomédica con la social en un marco comprensible.

Según el movimiento de medicina social latinoamericano, la salud-enfermedad es un proceso complejo que engloba realidades diversas, que involucra dimensiones biológicas y sociales, y que resulta de la interacción de distintos elementos que operan y se organizan jerárquicamente en diferentes niveles de determinación según el territorio y contexto específicos (Piñeros, 2011).

Para el caso de la epidemiología de MDE esto implica identificar los aspectos asociados con patrones de exposición y de susceptibilidad diferenciales entre las gestantes. En este capítulo se presentan los resultados de los análisis de regresión logística que se realizaron con variables biológicas y socioeconómicas para construir los modelos epidemiológicos explicativos de malaria en la embarazada.

## 6.2 Materiales y métodos

La muestra calculada en el diseño de casos y controles para identificar los aspectos socioeconómicos asociados a MDE (ver ítem 5.2), fue utilizada para construir distintos modelos epidemiológicos multivariados explicativos de la infección, con base en variables biomédicas, socioeconómicas y biosociales.

### 6.2.1 Aspectos metodológicos

#### *Fuentes de datos*

Las gestantes y familias que participaron en este análisis fueron las mismas que se incluyeron en el estudio de casos y controles a partir de la misma fuentes (ítem 5.2)

#### *Población de referencia*

Todas las gestantes residentes en zona rural o urbana de los tres municipios.

#### *Unidades de análisis*

La unidad de análisis fueron las gestantes que cumplieron los criterios de ingreso (ítem 5.2).

#### *Plan de análisis*

Las variables socioeconómicas cualitativas y cuantitativas que tuvieron valores  $p$  menores a 0,2 (ítem 5.3) se seleccionaron para ser parte de análisis multivariados. Dada la complejidad de las condiciones de vida en general, las variables en las que se identificó asociación con MDE se incluyeron en un análisis de correlación de Kendall Tau-b, con base en el cual se escogieron diferentes grupos de variables para conformar distintos modelos multivariado tipo socioeconómico. Las variables escogidas fueron analizadas con el método ENTER de regresión logística binaria, y se eligió el mejor modelo epidemiológico de aspectos socioeconómico explicativos de MDE con base en las pruebas de bondad de ajuste de cada uno de los modelos.

Las variables categóricas de tipo biomédicas fueron analizadas para la muestra del diseño de casos y controles. Se determinaron diferencias de proporciones con la prueba de chi cuadrado de Mantel y Haenszel o el test exacto de Fisher; aquellas que presentaron valores  $p$  menores a 0,2 se seleccionaron para conformar un modelo explicativo multivariado de tipo biomédico.

Las variables biomédicas y los grupos de variables socioeconómicos fueron analizados en conjunto para determinar el mejor modelo multivariados

La variables biomédicas y socioeconómicos fueron analizadas en conjunto con el método ENTER de regresión logística binaria y se determinó el mejor modelo de tipo biosocial.

## 6.3 Resultados

### 6.3.1 Modelo multivariado, aspectos socioeconómicos

Debido a las complejas interrelaciones entre los componentes de las condiciones de vida se buscó determinar posibles correlaciones entre las variables que se asociaron estadísticamente con MDE. Se identificaron interrelaciones entre distintas variables que caracterizan condiciones de vida precarias como el techo de la vivienda de palma o paja, uso de leña para cocinar, el manejo inadecuado de basuras, el uso de velas y la procedencia de agua para consumo humano de un río o quebrada (Tabla 6-1).

Que la gestante completara el nivel de secundaria se correlacionó con tener algún familiar agricultor (OR: 0,20, IC95%: 0,06-0,68), cocinar con leña (OR: 0,3, IC95%: 0,12-0,79) o realizar un inadecuado manejo de la basura (OR: 0,25, IC95%: 0,10-0,59). Vivir en alguna localidad de la serranía se relacionó con residir en una vivienda con techo de palma (OR, 4,14, IC95%: 1,86-9,24), usar leña para cocinar (OR:3,37 IC95%: 1,53-7,44), adquirir el agua para consumo de un río o estanque (OR: 11,52 IC95%: 1,42-93,45) y manejar inadecuadamente los residuo sólidos (OR:3,53, IC95%: 1,33-9,35). Tener algún familiar agricultor y se asoció significativamente con presentar alguna características de las condiciones de vida precarias (techo de palma OR: 2,23, IC95%: 1,18-4,23; cocinar con leña OR:4,07, IC95%: 2,07-8,02; manejar inadecuadamente la basura OR: 4,65 IC95%: 2,07-10,43; tomar agua de una quebrada o río OR: 7,48, IC95%: 2,60-21,54).

**Título 6-1: Valores de p de la prueba de Kendall tau\_b de las variables socioeconómicas estudiadas**

Variable	Zria completa	Residir en serranía	F. agricultor	Techo palma	Agua cerca a casa	Vegetación cerca a casa	Leña para cocinar	Mal manejo de la basura	Alumbra con vela	Agua de río para consumo
Zria completa	.	0,085	<b>0,006</b>	0,133	0,257	0,164	<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	0,209	0,118
Residir en serranía	0,085	.	0,252	<b>0,001</b>	0,963	0,211	<b>0,002</b>	<b>0,009</b>	0,201	<b>0,005</b>
F. agricultor	<b>0,006</b>	0,252	.	<b>0,014</b>	0,407	0,215	<b>0,001</b>	0,001	0,099	<b>0,001</b>
Techo palma	0,133	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>	.	0,295	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,907
Agua cerca a casa	0,257	0,963	0,407	0,295	.	<b>0,001</b>	0,289	0,354	0,226	0,074
Vegetación cerca a casa	0,164	0,211	0,215	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	.	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,161	<b>0,014</b>
Leña para cocinar	<b>0,011</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,289	<b>0,001</b>	.	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Mal manejo de la basura	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,354	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	.	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Alumbra con vela	0,209	0,201	0,099	<b>0,001</b>	0,226	0,161	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	.	0,093

Agua de río para consumo	0,118	0,005	0,001	0,907	0,074	0,014	0,001	0,001	0,093	.
--------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---

Los análisis de regresión logística se hicieron sobre un total de registros (o unidades de análisis) de 178 gestantes (115 con MDE y 63 sin MDE).

Para el caso el análisis multivariado de los aspectos socioeconómicos Se probaron distintos modelos y al final se eligió uno que incluyó las variables presencia de cuerpos de agua alrededor de la vivienda, algún familiar dedicado a la agricultura y lugar de residencia ubicado en la serranía. En el análisis se incluyeron 101 registros que correspondieron al 56,7% de la muestra inicial.

El modelo que incluyó las variables anteriores presento un -2 Log de la verosimilitud de 120,160, un R cuadrado de Cox y Snell de 0,178 y un R cuadrado de Nagelkerke de 0,238; además, presentó un valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow 0,448. La predicción del modelo fue de 71,3%. En la tabla de concordancia se encontraron 40 gestantes con MDE observadas frente a 51 estimadas para una sensibilidad de 78,4%. Esto quiere decir que el modelo es capaz de predecir casi 78 casos de MDE de cada 100 que presenten con las variables independientes incluidas en el modelo. La tabla también muestra 32 gestantes sin MDE observadas frente a 50 gestantes sin MDE estimadas para una especificidad de 64,0%, o sea que el modelo puede predecir 64 gestantes sin MDE de cada 100 que se presentan. El modelo consideró un caso estimado cuando la probabilidad calculada con el modelo es mayor o igual que 0,5.

En la tabla 6-2 se resumen las variables incluidas en el modelo.

**Tabla 6-2: Modelo multivariado de MDE con variables socioeconómicas**

VARIABLES	$\beta$	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
Presencia de cuerpos de agua alrededor de la vivienda	1,047	0,449	5,436	1	0,02	2,85	1,18-6,86
Algún familiar dedicado a la agricultura	1,066	0,465	5,254	1	0,022	2,91	1,17-7,23
Lugar de residencia en la serranía	1,166	0,447	6,815	1	0,009	3,21	1,34-7,70
Constante del modelo	-1,568	0,451	12,07	1	0,001	0,208	

$\beta$ : coeficiente de  $\beta$ , ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: *odd ratio* o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%

### 6.3.2 Modelo multivariado, aspectos biomédicos

Los aspectos biomédicos que en los análisis univariados presentaron un valor de p inferior a 0,2 fueron: Antecedente de malaria en el último año (p=0,001), edad menor a 20 años (p=0,03) y tiempo de residencia en ZM menor a 10 años (p=0,066). En el análisis se incluyeron 132 registros que correspondieron al 74,2% de la muestra inicial.

El modelo que incluyó las variables anteriores presento un -2 Log de la verosimilitud de 147,976, un R cuadrado de Cox y Snell de 0,122 y un R cuadrado de Nagelkerke de 0,171; además, presentó un valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow

0,923. La predicción del modelo fue de 63,6%. En la tabla de concordancia se encontraron 51 gestantes con MDE observadas frente a 90 estimadas para una sensibilidad de 56,7%. Esto quiere decir que el modelo es capaz de predecir casi 57 casos de MDE de cada 100 que presenten con las variables independientes incluidas en el modelo. La tabla también muestra 33 gestantes sin MDE observadas frente a 42 gestantes sin MDE estimadas para una especificidad de 78,6%, o sea que el modelo puede predecir casi 79 gestantes sin MDE de cada 100 que se presentan. El modelo consideró un caso estimado cuando la probabilidad calculada con el modelo es mayor o igual que 0,5.

En la tabla 6-3 se resumen las variables incluidas en el modelo.

**Tabla 6-3: Modelo multivariado de MDE con variables biomédicas**

Variables	$\beta$	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
Antecedente de malaria el año previo	1,306	0,482	7,337	1	0,007	3,69	1,44-9,49
Edad materna < 20 años	1,128	0,672	2,819	1	0,093	3,088	0,83-11,52
Tiempo de residencia en ZM < 10 años	0,516	0,465	1,232	1	0,267	1,675	0,67-4,17
Constante del modelo	0,061	0,255	0,057	1	0,812	1,063	

$\beta$ : coeficiente de  $\beta$ , ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: *odd ratio* o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%, ZM: zona maláricas

### 6.3.3 Modelo multivariado, aspectos biosocial

Las variables maternas y socioeconómicas incluidas en el modelo final fueron: antecedente de malaria en el último año, vegetación alrededor de la vivienda, lugar de residencia ubicado en la serranía, algún familiar dedicado a la agricultura y secundaria completa. En el análisis se incluyeron 61 registros que correspondieron al 34,3% de la muestra inicial.

El modelo que incluyó las variables anteriores presento un -2 Log de la verosimilitud de 54,157, un R cuadrado de Cox y Snell de 0,392 y un R cuadrado de Nagelkerke de 0,523; además, presentó un valor de p prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow 0,442. La predicción del modelo fue de 83,6%. En la tabla de concordancia se encontraron 26 gestantes con MDE observadas frente a 31 estimadas para una sensibilidad de 83,9%. Esto quiere decir que el modelo es capaz de predecir casi 84 casos de MDE de cada 100 que presenten con las variables independientes incluidas en el modelo. La tabla también muestra 25 gestantes sin MDE observadas frente a 30 gestantes sin MDE estimadas para una especificidad de 83,3%, o sea que el modelo puede predecir 83 gestantes sin MDE de cada 100 que se presentan. El modelo consideró un caso estimado cuando la probabilidad calculada con el modelo es mayor o igual que 0,5.

En la tabla 6-4 se resumen las variables incluidas en el modelo.

**Tabla 6-4: Modelo multivariado de MDE, coeficientes de regresión de variables maternas y socioeconómicas**

Variables	$\beta$	ES	Wald	GL	Valor de p	OR	IC95%
-----------	---------	----	------	----	------------	----	-------

Algún familiar dedicado a la agricultura	2,167	0,779	7,73	1	0,005	8,73	1,90-40,21
Lugar de residencia en la serranía	0,746	0,715	1,09	1	0,297	2,11	0,52-8,56
Vegetación alrededor de la vivienda	0,896	0,857	1,09	1	0,296	2,45	0,46-13,14
Secundaria completa	-0,521	0,901	0,33	1	0,563	0,59	0,10-3,48
Antecedente de malaria en el último año	2,468	0,783	9,93	1	0,002	11,8	2,54-54,74
Constante del modelo	-2,578	0,943	7,47	1	0,006	0,076	

β: coeficiente de β, ES: error estándar, GL: Grados de libertad, OR: *odd ratio* o razón de disparidad, IC95%: intervalo de confianza del 95%

## 6.4 Discusión

Hay numerosos ejemplos en los que con regresión de logística se exploraban las variables asociada a MDE, pero este el primer ejercicio de análisis del que se tenga conocimiento, en el que se exploran modelo explicativos del evento MDE. La búsqueda de modelos explicativos tuvo la intención de identificar en que medida grupos de características de distinta naturaleza influían en que las gestantes tuvieran malaria.

Aunque el porcentaje de registros ingresados puede considerarse bajo, el número incluido en los modelos escogidos cumplió con la regla “no formalmente fundamentada” como lo manifestó Silva (1995), que el número de sujetos para poder usar la regresión logística sin problemas debe ser superior a 10 ( $k+1$ ) donde  $k$  es el número de covariables (Silva-Ayçaguer, 1995).

Se realizaron modelos que incluyeran exclusivamente variables biomédicas y variables socioeconómicas y un modelo que incluyo una combinación de ambos tipos de variables. De todos el modelo biosocial fue el que presentó los mejores indicadores generales de modelo en conjunto, recalando la importancia de incluir en estudios ambos tipos de variables.

En todos los modelos identificados en este estudio las variables que se asociaron significativamente con MDE (antecedente de malaria en el último año, algún familiar agricultor, agua alrededor de la vivienda y lugar de residencia en la serranía), fueron aquellas que podrían indicar patrones de exposición diferenciales entre las gestantes, más que procesos de construcción de susceptibilidad diferenciales (Piñeros, 2010).

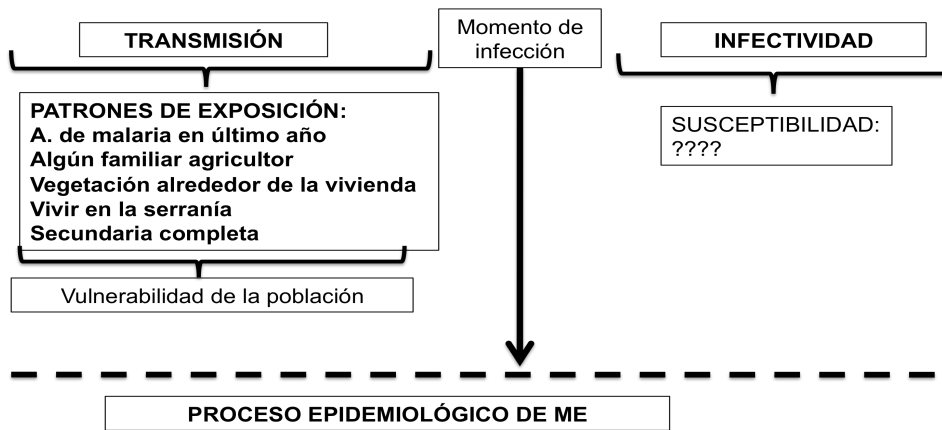
Lo anterior podría explicarse por las características epidemiológicas de la región de estudio donde se presenta un transmisión inestable de malaria que dificulta la adquisición de inmunidad por parte de la gestante. Análisis multivariados realizados en países donde hay una endemia alta de malaria y una transmisión estable se han reportado modelos en los cuales el mayor peso recae sobre las variables que reflejan una vulnerabilidad diferencial entre las gestantes. Un estudio realizada Rawnda mostró que la infección por VIH es el principal factor de riesgo asociado con MDE en un grupo de variables que incluían el nivel educativo la paridad (Ladner, 2002). En Kenia otro estudio reveló que la adolescencia y el trimestre del embarazo tenían magnitudes de riesgo similares a las reportadas para variable socioeconómicas, como la etnia de la gestante y la ubicación de la vivienda (Ouma, 2007). En Mali, la paridad baja fue el principal factor de riesgo identificado en los análisis multivariados (Kayentao, 2007).



En esta investigación los aspectos socioeconómicos tuvieron un papel muy importante explicando la presentación de MDE. Esto reafirma lo expuesto por el enfoque de determinantes sociales de la salud, que reconoce el papel activo de la realidad social y sus dinámicas en la producción y explicación de la enfermedad (Almeida-Filho, 1999). De acuerdo a este enfoque la epidemiología de malaria como un proceso complejo que se comprende a partir de los procesos de transmisión e ineffectividad de la enfermedad (Piñeros, 2010), en los cuales están involucrados aspectos biomédicos y socioeconómicos. En el primero de ellos el territorio social, las condiciones de vida y el trabajo son aspectos fundamentales para construir el contexto infectivo y los patrones de exposición a la enfermedad. En el segundo están involucrados aspectos asociados con el consumo de servicios de salud los cuales ayudan a determinar una susceptibilidad diferencial.

Aunque este estudio no corresponde a una investigación de determinantes sociales de la salud, muestra algunos aspectos iniciales que pueden direccionar futuras investigaciones basadas en este enfoque. Un nuevo marco heurístico que permita determinar las dinámicas y relaciones entre los grupos sociales es necesario para explicar porque las gestantes que residen en sitios ubicados en la serranía viven en peores condiciones y sus familiares realizan trabajos que los expone a un mayor riesgo de malaria. Una investigación más profunda en este sentido permitirá el diseño de programas de salud y políticas sociales más integrales que en este caso este problema de salud materna. La gráfica 6-1 esquematiza el proceso epidemiológico de malaria en el embarazo en Urabá de acuerdo a los hallazgos de los modelos obtenidos.

**Gráfica 6-1: Proceso epidemiológico de MDE en Urabá**





## 7. Conclusiones y recomendaciones

### 7.1 Conclusiones

Los resultados de este trabajo permiten concluir:

- 1) Malaria es un evento frecuente (10,4%) entre las embarazadas de la zona de Urabá; lo mismo que la infección placentaria (6,4%), por lo cual estos representan problemas importantes para la salud pública.
- 2) La infección materna por *Plasmodium spp.* es más frecuente hacia el tercer trimestre del embarazo.
- 3) *P. vivax* es el agente prevalente en la mayoría de infecciones maternas en la región de Urabá y las recurrencias de la parasitemias por esta especie son frecuentes.
- 4) Las infecciones por *P. falciparum* son dos veces más frecuente en la gestante que en la población general aumentando la posibilidad de complicaciones maláricas y de otros problemas asociados a esta infección que dificultan su control.
- 5) En zonas con transmisión inestable o estacional como Urabá, MDE puede presentarse a lo largo de todo el espectro clínico de las enfermedades infecciosas, desde la infección asintomática hasta malaria grave.
- 6) Las infecciones maternas por *P. vivax* presentan frecuentemente complicaciones en órganos específicos.
- 7) Disfunción hepática y sangrados espontáneos son las complicaciones más frecuentes de los casos de MDE, encontrándose en más de 70% de los casos graves. Los protocolos de atención de este enfermedad deben incluir herramientas diagnósticas para identificarlas estos problemas oportunamente.
- 8) Los signos de peligro en la gestante con malaria están asociados con disfunción en órganos específicos. Ictericia y coluria en los casos de MDE se asocian con disfunción hepática y la palidez acompañada de soplo cardíaco a anemia grave.
- 9) En Urabá parasitemia materna se asocia con mayores probabilidades de abortos, mortinatos, parto prematuro, RCIU y neonatos con baja longitud al nacer

- 10) Malaria congénita es una complicación frecuente en neonatos de madres que sufrieron malaria durante el embarazo en Colombia.
- 11) En zonas transmisión inestable de malaria donde son más prevalentes las infecciones por *P. vivax*, malaria en la embarazada se explica más por factores maternos y socioeconómicos asociados a una exposición diferencial de la gestante o su familia.
- 12) El antecedente de malaria en el último año es el aspecto materno que más se asocia con MDE. Tiempo de residencia menor a 10 años en la zona malárica, gravidez igual o mayor a uno y adolescencia también son identificados como factores de riesgo de la gestante para esta enfermedad.
- 13) El riesgo de malaria asociado con los factores maternos de riesgo se acentúa a medida que avanza la gestación y tienen una magnitud mayor en el tercer trimestre del embarazo.
- 14) La zona geográfica de residencia de la mujer influye significativamente sobre la posibilidad de sufrir malaria durante la gestación, siendo el vivir en la serranía de Abibe, en la región de Urabá uno de los factores de riesgo más importantes para esta enfermedad.
- 15) Aspectos socioeconómicos como: un miembro de la familia dedicado a la agricultura, presencia de cuerpos de agua o vegetación en el peridomicilio, los techos de palma, adquirir agua para consumo humano de un estanque o río, cocinar con leña, usar vela para alumbrar la vivienda en la noche o tirar la basura al aire libre o en una quebrada o río, también son identificados como factores de riesgo para MDE.

## 7.2 Recomendaciones

Esta investigación reveló una serie de resultados que permiten el avance del conocimiento epidemiológico de malaria en la embarazada y permite formular ciertas recomendaciones para su abordaje desde la salud pública. Igualmente abre una serie de nuevas preguntas sobre este problema de salud que vale la pena plantearse como nuevas perspectivas de investigación. Al mismo tiempo, otros aspectos que no han sido indagados merecen formar parte de un programa de investigación sobre esta enfermedad para los países endémicos de Latinoamérica.

En ese sentido se plantea:

- 1) Ratificar la conveniencia de una vigilancia activa de malaria durante el embarazo en las zonas endémicas colombianas, con toma de gota gruesa de sangre periférica materna en cada control prenatal y en el parto y con gota gruesa de sangre placentaria. Este debe hacerse sobre todo en mujeres de alto riesgo de malaria como: adolescentes, quienes llevan poco tiempo residiendo en la zona, quienes provienen de veredas con reconocida mayor incidencia palúdica por las autoridades locales de salud y quienes refieran un antecedente de infección en el último año.
- 2) Vigilar activamente la infección congénita en los hijos de madres con antecedente de MDE, mediante la toma sistemática de gotas gruesas de sangre de cordón umbilical y

de sangre periférica neonatal en el momento del parto y semanalmente durante los primeros 21 días de vida y con seguimiento clínico de su estado de salud.

- 3) Realizar estudios de MDE y malaria congénita con enfoque epidemiológicos críticos basados en el enfoque de determinantes sociales de la salud, en otros sitios del país con características de endemia, transmisión y agente prevalente diferentes a las de Urabá, como la costa pacífica y la amazonía colombiana, para completar el panorama de la infección palúdica en la gestante en Colombia.
- 4) Medir la frecuencia de malaria en la gestante, infección placentaria y malaria congénita con otras técnicas como pruebas rápidas inmunocromatográficas, biología molecular e histopatología para tener información más precisa de la magnitud de la enfermedad y determinar la eficacia diagnósticas de estas pruebas para estos eventos.
- 5) Estudiar la eficacia y seguridad de los tratamientos antimaláricos, de lo cual no existen datos para el caso de las embarazadas en nuestro país.
- 6) Determinar la utilidad de las estrategias de prevención de malaria en el embarazo mundialmente reconocidas y recomendadas, como tratamientos preventivos intermitentes y toldillos impregnados, particularmente en caoss de MDE por *P. vivax* en las cuales la recurrencia so frecuentes.
- 7) Alertar a las autoridades sanitarias, entidades responsables de la salud (EPS, ARS) y personal de atención de las IPS en las regiones endémicas de malaria en el país, sobre la magnitud de este problema de salud y sus impactos en las salud materno-infantil, de acuerdo con los resultados de este estudio.
- 8) Replantar el sistema de vigilancia en salud pública de la malaria y de la atención del embarazo y el parto para incluir las gotas gruesas entre las herramientas de monitoreo en las zonas maláricas y para la prevención y control de complicaciones del embarazo, el parto y el neonato asociadas con este evento.
- 9) Diseñar e implementar protocolos de manejo de caso de MDE y malaria congénita.
- 10) Informar a las autoridades encargadas de los sectores agrícolas, vivienda, planeación social y trabajo, la salud pública y la academia en general sobre los resultados de este estudio y el papel de estos aspectos en la magnitud de este problema de salud, con le objetivo que junto a las autoridades sanitarias se planteen estrategias intersectoriales dirigidas al estudio, intervención, prevención y control de la malaria en la embrazada.



## A. Anexo: Resumen estudios de malaria en el embarazo.

### A1. Publicaciones de MDE en Latinoamérica, 1980-2010

AUTOR (Año)	PAÍS	PERÍODO DE ESTUDIO	# DE CASOS	ASPECTO ESTUDIADO
<b>Estudios Descriptivos</b>				
Balbino de Almeida, et al. (2010)	Brasil	2003-2006	815	Frecuencia de gestante con malaria entre las mujeres en edad reproductiva (10-49 años).
Carles G., Et al. (1998)	Guyana Francesa	1996-1997	143	Frecuencia de MDE por <i>P. falciparum</i> e impacto sobre el feto.
Chagas EcdS. Et al. (2009)	Brasil	Marzo 2005- Marzo 2007	535	Factores de riesgo e impactos sobre el curso del embarazo
Espinoza E., et al. (2005)	Ecuador	2001	80	Frecuencia de MDE, Descripción clínica e impactos.
Gómez E., et al (2009)	Venezuela	2005-2006	123	Frecuencia de MDE e impactos
Márquez-Herrera RJ, et al. (2002)	Perú	1998-1999	90	Frecuencia MDE e impactos del MDE por <i>P. falciparum</i>
Martínez-Espinosa FE., et al. (2004)	Brasil	Enero- Noviembre de 1997	195	Frecuencia de MDE
Padilla A., et al. (1997)	Perú	1996-1997	50	Frecuencia MDE e impactos en el recién nacido.
Parekh FK, et al. (2007)	Perú	2004-2005	108	Prevalencia de MDE y factores de riesgo
Ramal-Asayag C., et al. (2008)	Perú	2002-2003	25	Incidencia de MDE e impactos.
Machuca E., et al. (2002)	Perú	1999	62	Impactos de MDE

<b>Serie de Casos</b>				
Carvajal C., et al. (2001)	Venezuela	1992-1999	13	Casos hospitalizados por MC
Fernández RD., et al. (2001)	Honduras	1981-1982	34	Impactos de l MDE
		1998-200	15	
García J., et al. (1997)	Perú	1994-1995	10	Impactos en el recién nacido
Jarude R., et al. (2003)	Brasil	Enero 1996 a Diciembre 2001	445	Descripción clínica e impactos de MDE
Martínez-Lara R., et alF. (1983)	Republica Dominicana	1981-1982	15	Impactos sobre la materna y el neonato
Pinheiro MC., et al (2002)	Brasil	2000-2001	23	Impacto de MDE en el peso neonatal
Pinheiro MC., et al. (1999)	Brasil	1997	22	Impactos de MDE en la gestante.
Sarabia E., et al (1996)	Ecuador	1990-1995		Impactos de MDE sobre la materna, el embarazo y feto.
<b>Reporte de casos</b>				
Alves MJ., et al. (1995)	Brasil	1993	1	MC por <i>P. vivax</i>
Assreuy S. (1989)	Brasil	1982-1985	2	MC y MDE por <i>P. falciparum</i>
Boulos M., et al. (1993)	Brasil	1991	1	MC por <i>P. falciparum</i>
Díaz R., et al. (1995)	Honduras	1994	1	Casos de MC por <i>P. vivax</i>
Espinoza LM., et al. (1999)	Honduras	1998	1	Casos de MC por <i>P. vivax</i>
Fernández-Torrano M. (1988)	México	1984-1985	3	Casos de MC
García J. (1996)	Perú	1994-1995	2	Casos de MDE
Ghetea A., et al. (1995)	Venezuela	1973-1990	3	Casos MDE
Hernández L., et al (2001)	Venezuela	1997-2000	2	MDE por <i>P. vivax</i>
Huerta-Romano JF., et al (1999)	México	1998	1	Casos de MC por <i>P. vivax</i>
Marques HH., et al (1996)	Brasil	1995	2	MC por <i>P. vivax</i> y por <i>P. falciparum</i>
Meira, DA. (1989)	Brasil	1982 y 1985	4	2 casos de MDE y 2 casos de MC por <i>p. falciparum</i>



---

Piñeros-Jiménez JG., et al. (2008)	Colombia	2002-2004	5	MC por <i>P. vivax</i>
Rodríguez-Morales AJ., et al. (2006)	Venezuela	2000-2002	12	Descripción clínica de MDE e impactos
Serripierro A., et al. (1981)	Brasil	1980	1	MC

---

**MDE:** malaria durante el embarazo, **MC:** malaria congénita

## A2. Frecuencia de MDE en los estudios latinoamericanos

AUTOR (AÑO)	FECUENCIA MDE (GM/G)	% CASOS DE MDE (CMDE/CM)
Martínez-Espinosa FE., et al. (2004)	--	11.4% (195/1699)
Jarude R., et al. (2003)	--	1.4% (445/33420)
Espinoza E., et al. (2005)	0.21% (80/37579)	--
Carles G., Et al. (1998)	3.80% (143/3788)	--
Parekh FK., et al. (2007)	2004: 8.1% (118/1463)	2004: 2.4% (118/5005)
	2005: 6.6% (108/1652)	2005: 1.60% (108/6633)
Ramal-Asayag C., et al. (2008)	15.3% (25/163)	--
Vargas MAE., et al. (2002)	33.2% (62/125)	--
Márquez-Herrera RJ., et al. (2002)	3.4% (90/2670)	--

**CM:** casos malaria, **CMDE:** casos de malaria durante el embarazo, **G:** gestante, **GM:** gestante malárica

**A3. Impacto de MDE en las gestantes y los neonatos**

<b>Autores</b>	<b>N</b>	<b>AM (%)</b>	<b>BPN (%)</b>	<b>PP (%)</b>	<b>Aborto (%)</b>	<b>Mortinato (%)</b>	<b>MM (%)</b>	<b>MG(%)</b>
Chagas EcdS., et al. (2009)	535	--	--	1,0	1,0	--	--	--
Jarude R., et al. (2003)	445	--	1,1	1,1	1,3	0,2	--	--
Pinheiro MC., et al. (2002)	23		13,4	21,7	--	4,3	--	--
Pinheiro MC., et al. (1999)	22	18,2	--	--	4,5	13,6 (Mperi)	--	13,3 IRA 18,2 Mce
Espinoza E., et al. (2005)	80	60	27,5	23,8	16,3	7,5	--	38,8 Ictericia
Carles G., Et al. (1998)	143	89,8	15,4 (RCIU)	28,7	3,6	4,2	--	--
Fernández RD., et al. (2001)	34	67,6	--	11,8	5,9	5,9 (Mperi)	--	14,7 Ictericia 5,9 Anemia grave
Fernández RD., et al. (2001)	15	28,6	--	--	--	20 (Mperi)	6,7	--
Ramal-Asayag C., et al. (2008)	25	--	--	--	--	8	--	--
Vargas MAE., et al. (2002)	62	35,5	11,3	8,1	3,2	6,5 (Mperi)	--	6,7 Ictericia
Padilla A., et al. (1997)	50	--	16 (RCIU)	8,0	--	12	--	--
García J., et al. (1997)	10	100	40 (RCIU)	30	--	10	--	--
Márquez-Herrera RJ., et al. (2002)	90	60,3	27,4	4,5	4,1	4,1	4,1	49,3 Hipoglicemia
Martínez-Lara R., et al. (1983)	15	86,7	--	13,3	6,6	20	--	1,4 SDRA 6,6 Anemia grave

**AM:** anemia materna, **BPN:** bajo peso al nacer, **IRA:** insuficiencia renal aguda, **Mce:** malaria cerebral, **MG:** malaria grave, **MM:** muerte materna, **Mperi:** muerte perinatal, **PP:** parto prematuro **RCIU:** retardo del crecimiento intrauterino, **SDRA:** síndrome de dificultad respiratoria del adulto

## A4. Publicaciones de MDE desde la ciencias sociales, 1990-2008

AUTOR (AÑO)	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS EN RELACIÓN A MDE.
Belay M., et al. (2008)	Etiopia	Estudio transversal basado en la comunidad.	90% de las gestantes con conocimiento adecuado de la causa, de la enfermedad, de su transmisión y prevención. 60% de los hogares dueños de mosquiteros. Las principales razones para que la gestante no use fueron: no acceder a estos (68%) y percepción de que no previene (27%). Alto nivel educativo predictor positivo de uso.
Fawole AO., et al. (2008)	Nigeria	Estudio sobre conocimientos.	El 14% de los proveedores de salud conocía las estrategias de prevención de MDE de la OMS. Mayor uso de TPI en los proveedores públicos que en los privados. El 54% conocían correctamente la droga, dosis y tiempo del TPI. El 16% eran conciente de la necesidad de 3 dosis TPI para los casos de VIH.
Idowu OA., et al. (2008)	Nigeria	Estudio CAP	Gestantes atendidas por parteras tenían escaso conocimientos sobre la transmisión y la prevención MDE. Exposición al sol y el calor considerados como la causa de la enfermedad, en consecuencia se debía evitar los rayos del sol y beber diariamente té de hierbas especiales.
Kengeya-Kayondo JF. Et al. (1994)	Uganda	Estudio CAP	Las mujeres reconocen el embarazo como amenaza cuando se presenta malaria.
Launiala A., et al. (2007)	Malawi	Estudio con enfoque etnográfico.	Según las embarazadas los factores que afectan la adherencia a los TPI fueron: 1) mensajes ambivalentes del proveedor de salud respecto a la terapia con SP, 2) períodos cortos entre dosis, por lo que se consideran ineficientes, 3) poca comprensión de la TPI, 4) ingreso tardío a la profilaxis y 5) insatisfacción con la TPI por las enfermeras.
Launiala A., et al. (2006)	Malawi	Estudio CAP	El término utilizado por las mujeres de zonas rurales para referirse a malaria es <i>malungo</i> , el cual incluye otras enfermedades febriles. No se considera enfermedad grave en el embarazo y se desconocen los impactos de MDE, el más reconocido el aborto.
Mbonye AK., et al. (2006)	Uganda	Estudio CAP	La comunidad identifica la malaria como un problema serio para gestantes. A pesar de los beneficios reconocidos el uso de mosquitero en este grupo es limitado por : 1) alto costo, 2) percepción de que los químicos usados son peligrosos para la mujer y el feto, 3) poco uso CPN, 4) poco interés de los hombre por prevención de malaria y 5) creer que adolescentes y primigrávidas son grupos de bajo riesgo.
Mbonye AK., et al. (2006)	Uganda	Estudio CAP	Las adolescentes no se consideraron a sí mismas como grupo de riesgo cuando están embarazadas. Anemia y BPN no se asociaron a MDE. Al enfermar, primero se automedican, si no mejoran buscan servicios de salud. Evitan laboratorios clínicos por temor a ser consideradas VIH positivas o a infectarse allí.
Mbonye AK., et al. (2006)	Uganda	Estudio CAP	Las mujeres consideran la malaria como la causa más común de enfermedad en gestantes. Calor en el vientre con o sin fiebre, debilidad progresiva y en abortos, son signos de MDE. No diferencias entre signos tempranos del embarazo (anorexia, vomito, debilidad dolores de espalda) y malaria.
McCombie S. (1996)	Kenia	Revisión de la literatura	Relaciones de género determinan la decisión de a quién tratar, cuándo tratar y con qué tratar.
Mnyika KS., et al. (1995)	Tanzania	Estudio CAP	Gestantes con más conocimiento de malaria más uso de profilaxis. Los efectos adversos y la percepción de ineficacia afectaron la adherencia.

Mubyazi G., et al. (2005)	Tanzania	Estudio CAP	Las embarazadas no asociaron el coma o las convulsiones con la malaria. Muy común la atención por médicos tradicionales y tratar malaria con plantas. Las embarazadas y el personal femenino del CPN manifestaron preocupación por uso de SP en el embarazo por sus efectos adversos.
Nganda RY., et al. (2004)	Tanzania	Estudio CAP	Más de la mitad de las gestantes con un conocimiento bajo o medio sobre malaria. Poco sabían sobre los impactos en el feto y el neonato. Un conocimiento alto influyó en el uso de mosquiteros pero no en el de TPI.
Okonofua F., et al. (1992)	Nigeria	Mixto, con técnicas cualitativas y cuantitativas	Prejuicios culturales respecto al embarazo adolescente fuera del matrimonio impiden el acceso al tratamiento y la prevención.
Pettifor A., et al (2008)	Republica Democrática del Congo	Estudio descriptivo Longitudinal.	El 25% de las mujeres manifestaron usar el mosquitero. Las razones para no usarlo fueron: no ser el dueño del mosquitero y que este estaba desagarrado. Mujeres un nivel educativo de secundaria o más alto se asoció con mayores probabilidades de comprar y usar mosquiteros.
Schultz L., et al. (1994)	Malawi	Estudio CAP	Mayor peso de las creencias de que las sustancias de sabor amargo causan aborto que el nivel educativo en la adherencia al tratamiento y profilaxis antimalárica.
Winch PJ., et al. (1996)	Tanzania	Etnografía	El término usado para referirse no incluyó MDE entre los componentes de su significado ni se relacionó con este.

CAP: estudio de conocimientos actitudes y prácticas; CPN: control prenatal MDE: malaria durante el embarazo;

TPI: tratamiento preventivo intermitente; SP: sulfadoxina-pirimetamina

## B. Anexo: Tamaños de muestras para estimar frecuencias y potencia estadística estadística de la análisis de asociación

### B1. Tamaños de muestra para determinar la frecuencia de MDE

<b>Incidencia probable de MDE</b>	<b>IC95% de la incidencia</b>	<b>n de gestantes</b>	<b>IC95% de n</b>
<b>Error de muestreo del 1%</b>			
5%	3.9% - 6.1%	1476	1214 - 1712
6%	4.9% - 7.1%	1692	1453 - 1908
7%	5.8% - 8.2%	1889	1650 - 2104
8%	6.8% - 9.2%	2070	1851 - 2267
9%	7.8% - 10.2%	2236	2035 - 2406
10%	8.8% - 11.2%	2388	2203 - 2556
11%	9.8% - 12.2%	2529	2358 - 2684
12%	10.8% - 13.2%	2659	2502 - 2803
13%	11.7% - 14.3%	2780	2621 - 2924
14%	12.7% - 15.3%	2892	2745 - 3027
<b>Error de muestreo del 1.5%</b>			
5%	3.4% - 6.6%	734	523 - 926
6%	4.4% - 7.6%	856	657 - 1038
7%	5.4% - 8.6%	972	784 - 1143
8%	6.4% - 9.6%	1081	903 - 1243
9%	7.4% - 10.6%	1184	1016 - 1338
10%	8.4% - 11.6%	1282	1123 - 1427
11%	9.3% - 12.7%	1374	1214 - 1520
12%	10.3% - 13.7%	1462	1310 - 1600
13%	11.3% - 14.7%	1545	1401 - 1676
14%	12.3% - 15.7%	1623	1479 - 1755
<b>Error de muestreo del 2%</b>			

5%	2.9% - 7.1%	431	270 - 584
6%	3.9% - 8.1%	506	344 - 654
7%	4.9% - 9.1%	578	423 - 720
8%	5.9% - 10.1%	648	499 - 784
9%	6.9% - 11.1%	714	571 - 844
10%	7.9% - 12.1%	777	641 - 902
11%	8.9% - 13.1%	838	707 - 958
12%	9.9% - 14.1%	896	771 - 1011
13%	10.9% - 15.1%	952	832 - 1062
14%	11.9% - 16.1%	1006	891 - 1111

## B2. Tamaños de muestra para determinar la frecuencia de infección placentaria

Incidencia probable de infección placentaria	IC95% de la incidencia	n de placentas	IC95% del n
<b>Error de muestreo del 2%</b>			
5%	2.8% - 7.2%	379	235 - 498
6%	3.8% - 8.2%	436	302 - 548
7%	4.7% - 9.3%	489	363 - 593
8%	5.7% - 10.3%	537	420 - 635
9%	6.7% - 11.3%	582	472 - 674
10%	7.6% - 12.4%	624	520 - 710
11%	8.6% - 13.4%	662	565 - 743
12%	9.6% - 14.4%	698	607 - 775
13%	10.6% - 15.4%	731	646 - 804
14%	11.5% - 16.5%	762	682 - 831
<b>Error de muestreo del 3%</b>			
5%	1.9% - 8.1%	186	76 - 279
6%	2.8% - 9.2%	217	112 - 307
7%	3.8% - 10.2%	247	147 - 332
<b>8%</b>	<b>4.8% - 11.2%</b>	<b>276</b>	<b>179 - 357</b>
9%	5.8% - 12.2%	302	210 - 380
10%	6.8% - 13.2%	328	240 - 402
11%	7.7% - 14.3%	352	268 - 423
12%	8.7% - 15.3%	375	295 - 443
13%	9.7% - 16.3%	397	320 - 462
14%	10.7% - 17.3%	418	344 - 480
<b>Error de muestreo del 4%</b>			
5%	0.9% - 9.1%	109	21 - 182
6%	1.9% - 10.1%	128	43 - 199
7%	2.9% - 11.1%	146	65 - 215
8%	3.8% - 12.2%	164	85 - 230
9%	4.8% - 13.2%	181	105 - 245
10%	5.8% - 14.2%	197	124 - 259
11%	6.8% - 15.2%	213	142 - 272
12%	7.8% - 16.2%	228	160 - 285
13%	8.8% - 17.2%	242	177 - 297
14%	9.8% - 18.2%	256	193 - 309



**B3. Potencia estadística según el valor de  $z_{1-\beta}$** 

<b>Poder estadístico</b>	<b><math>z_{1-\beta}</math></b>
99 %	2,326
95 %	1,645
90 %	1,282
85 %	1,036
80 %	0,842
75 %	0,674
70 %	0,524
65 %	0,385
60 %	0,253
55 %	0,126
50 %	0,000

**B4. Potencia estadística del tamaño de muestra utilizado para determinar la asociación de MDE con los eventos adversos**

<b>Impacto</b>	<b>n</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>	<b>z<sub>1-β</sub></b>	<b>Poder</b>
Anemia materna	1611	0,588	0,554	1,88	95-99%
Parto pretérmino	1518	0,128	0,068	5,47	>99%
Aborto espontáneo	1518	0,034	0,008	4,97	>99%
Mortinato	1518	0,017	0,005	3,15	>99%
BPN	1482	0,092	0,062	3,01	>99%
RCIU	1482	0,183	0,127	4,11	>99%
BLN	1463	0,053	0,024	4,03	>99%

BLN: baja longitud al nacimiento, BPN: bajo peso al nacimiento, n: tamaño de muestra, p1: proporción de gestantes con MDE que desarrollan el evento adverso, p2: proporción de gestantes que no se infectaron que desarrollan el evento adverso

## **C. Anexo: Consentimiento informado**

La malaria o paludismo es una enfermedad causada por un parásito que a veces es mortal y es de gran importancia en Colombia. Durante el embarazo puede presentarse la malaria y causar graves complicaciones en la madre y en el neonato. Se tienen como propósito explorar la frecuencia con que se presenta la malaria en las embarazadas y conocer los aspectos que contribuyen a la gravedad de la enfermedad, los problemas que causa en la madre y en el niño, para poder contribuir a un mejor manejo clínico y disminuir así las muertes y la enfermedad.

Usted está en embarazo y si usted está de acuerdo puede hacer parte del presente estudio. Su participación es estrictamente voluntaria y tiene derecho a retirarse en cualquier momento. En caso de que no acepte participar su atención no se verá afectada. Antes de otorgar su consentimiento es importante que lea y comprenda la siguiente información:

El estudio consiste en examinar mujeres embarazadas que asisten al control prenatal, en los municipios de Carepa, Necoclí y Turbo (Antioquia), mensualmente y hasta el momento del parto hospitalario y luego examinar a su hijo hasta el día 21, con exámenes médicos y de laboratorio para ver si desarrollan malaria o paludismo y suministrar el tratamiento indicado.

Si usted está de acuerdo en participar, en la primera consulta prenatal, se le harán unas preguntas, que se consignarán en un formulario y una revisión general por el médico, se le tomarán 12 mL de sangre de uno de los brazos, para hacer los siguientes exámenes: Uno para ver si tiene anemia, otro examen de azúcar en sangre, otro para ver si tiene enfermedad infecciosa como sífilis y otro para medir su estado de defensa contra el parásito, además se evaluará su estado de nutrición, se hará el examen para descartar infección por VIH, garantizándole absoluta confidencialidad en el manejo de la información frente al resultado de esta prueba.

Se le realizará un control prenatal mensual que incluye evaluación clínica por un médico responsable del estudio y examen de gota gruesa para descartar malaria. Si en cualquier momento se le confirma malaria, se ordenarán exámenes de laboratorio clínico para descartar complicaciones y conocer su estado de salud (hemograma, creatinina, nitrógeno ureico, bilirrubina total, bilirrubina directa, transaminasas y citoquímico de orina) si dado el caso usted presenta una complicación remitida al Hospital local para que reciba atención. El médico investigador recomendará el tratamiento antimalárico recomendado por el Ministerio de Protección Social. En caso de necesitarse exámenes o tratamientos adicionales

debidos a su complicación y dado que estas no son consecuencias del estudio, estos deberán ser cubiertos por Usted o por el Sistema de Seguridad Social.

En el momento del parto si completa tres controles prenatales se le tomará una muestra de sangre para TORCH, Ferritina y Retinol.

EN EL MOMENTO DEL PARTO.

A LA MADRE:

En el momento del parto en el hospital, el médico del estudio le hará a usted un examen médico y Gota gruesa de sangre del dedo índice de una mano, Además, se sangrarán 6 ml de sangre para los mismos exámenes anteriores.

AL RECIEN NACIDO:

Se le hará un examen general por el médico del estudio, se le tomarán 5 ml de sangre de una vena para determinar si está infectado con malaria, y sífilis.

CORDON UMBILICAL:

Al cordón umbilical se le tomara muestra par realizar Gota gruesa y descartar el paso de la malaria a su hijo.

Todas las tomas de muestras tienen un riesgo mínimo para usted y su hijo y consisten en un dolor leve en el sitio de punción del dedo, o del talón y de la vena si es el neonato, y enrojecimiento momentáneo. Las personas que tomarán las muestras de sangre han sido entrenadas para evitar en lo posible que esto ocurra y evitar infecciones o morados en los sitios de la punción, se usarán tubos nuevos, agujas y lancetas desechables y estériles.

Con este consentimiento usted autoriza que sus muestras de sangre y las de su hijo puedan ser usadas en este estudio sobre malaria, el cual no afectará de ninguna manera su integridad, ni sus derechos como ciudadano. Dichas muestras no serán utilizadas con fines comerciales ni de experimentación.

Los beneficios que usted y su hijo obtienen de este estudio serán: recibir un adecuado control prenatal con examen clínico y de laboratorio y descartar problemas de salud que los ponen en riesgo de complicaciones y en los casos que sea necesario a juicio del médico ser remitida oportunamente al hospital. Además, si usted o su bebé llegan a sufrir malaria se verán beneficiados de la evaluación clínica diaria durante el tratamiento con controles de gota gruesa durante y después del tratamiento, para garantizar la negativización del parásito y la curación clínica de la enfermedad.

Si tiene alguna pregunta la puede consultar con el médico que le ha hecho el seguimiento desde la primera evaluación, en cualquier momento, aunque sea por fuera de las citas acordadas o en fin de semana.

Si usted decide entrar y autoriza la participación de su hijo neonato en el presente estudio su compromiso es volver mensualmente a las citas de control prenatal y permitir la toma de muestras de usted y de su hijo en el momento del nacimiento y durante los controles establecidos.

Los resultados de los estudios solo serán analizados por los investigadores y su nombre y el de su hijo no aparecerán en ninguna publicación. Usted tiene la libertad para retirar su consentimiento o el de su hijo en cualquier momento del estudio y terminar la participación sin recibir ninguna sanción.

Usted tiene derecho a poseer una copia del presente documento y a que se respondan satisfactoriamente todas las preguntas respecto al estudio que se le ocurran ahora o durante el mismo. Para esto podrá contactarse con la persona encargada del estudio: Juan Gabriel Piñeros, a los teléfonos (4)2106489/90; fax(4)2106487.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de ética de la Universidad de Antioquia y cumple con los principios de la declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (última revisión en 2000) que rigen la investigación en humanos.

Firmando o poniendo su huella digital en este consentimiento, usted da por entendido que leyó y entendió las condiciones del estudio, que le han quedado resueltas las preguntas a satisfacción y que acepta voluntariamente participar con su hijo en el presente estudio. Usted recibirá una copia firmada de este documento.

Firma del paciente  
C.C. Nro.

Firma de uno de los padres o  
Representante legal  
C.C. Nro.

Firma del otro padre  
C.C. Nro.

Firma testigo  
C.C. Nro.

Firma testigo  
C.C. Nro.

Firma de quien explica el estudio  
C.C. Nro.

# D. Anexo: Formularios y encuestas

## D1. Historia clínica perinatal-CLAP

**HISTORIA CLINICA PERINATAL - CLAP/SMR - OPS/OMS**

**NOMBRE** \_\_\_\_\_ **APELLIDO** \_\_\_\_\_ **FECHA DE NACIMIENTO** día mes año

**DOMICILIO** \_\_\_\_\_ **EDAD (años)**  < de 15  > de 15

**LOCALIDAD** \_\_\_\_\_ **TELEF.** \_\_\_\_\_

**ETNIA** blanca  indígena  mestiza  negra  otra

**ALFA BETA**  ninguno  primaria  secund.  univers.  otros  años en el mayor nivel  no  si

**ESTUDIOS**  ninguno  primaria  secund.  univers.  otros  años en el mayor nivel  no  si

**CONDOMINIO**  si  no

**casada**  unión estable  soltera  otro  no  si

**Lugar del control prenatal** \_\_\_\_\_ **Lugar del parto/laborio** \_\_\_\_\_ **N° Identificación** \_\_\_\_\_

---

**ANTECEDENTES**

**FAMILIARES** TBC  diabetes  hipertensión  preeclampsia  eclampsia  otra cond. médica grave

**PERSONALES** no  si  cirugía genito-urinfaria  infertilidad  cardiopat.  nefropatía  violencia

**OBSTETRICOS** gestas previas  abortos  vaginales  nacidos vivos  viven  FIN EMBARAZO ANTERIOR día mes año  menos de 1 año

**ULTIMO PREVIO** n/c  <2500g  normal  >4000g  emb. ectópico  3 espont. consecutivos  partos  cesáreas  nacidos muertos  muertos  después 1° sem.

**EMBARAZO PLANEADO** no  si  **FRACASO METODO ANTONONCEP.** no  si  barrera  DIU  hormo  DIU  natural  usaba  no  si

---

**GESTACION ACTUAL**

**PESO ANTERIOR** \_\_\_\_\_ **TALLA (cm)** \_\_\_\_\_ **EG CONFiable** por FUM Eco <20 s.  no  si

**FUM ACT.** 1° trim  2° trim  3° trim

**FUM PAS.** no  si

**DRUGAS** no  si

**ALCOHOL** no  si

**VOLENIA** no  si

**ANTIRUBEOLA** previa  no sabe  embarazo  no  si

**ANTITETANICA** vigente no  si  Dosis 1° 2°

**EX. NORMAL** ODONT.  MAMAS

---

**CERVIIX** Insp. visual  PAP  COLP.

**GRUPO** Rh  Inmuniz.

**TOXOPLASMOIS** <20sem IgG  >20sem IgG  1° consulta IgM

**VIH** <20 sem  solicitado  real. zado

**Hb <20 sem** <11.0 g/dl  no  si

**Fe FOLATOS** indicados  no  si

**Hb >20 sem** <11.0 g/dl  no  si

**SIFILIS - Diagnóstico y Tratamiento** Prueba no  si  Tratamiento no  si

---

**CHAGAS**  no  si

**PALUDISMO/MALARIA** no  si

**BACTERIURIA** sem. normal  anormal  no se hizo

**GLUCEMIA EN AYUNAS** <20  >20  >105 mg/dl

---

**CONSULTAS-ANTENATALES**

día mes año edad gest. peso P A altura uterina presen tación FCF (lpm) movim. fetales protei nuria signos de alarma, exámenes, tratamientos Iniciales Técnico próxima cita

---

**PARTO**  **ABORTO**

**FECHA DE INGRESO** día mes año **CONSULTAS PRE-NATALES** total  no  si

**CARNÉ**  no  si

**HOSPITALIZ. en EMBARAZO** completo  incompl.  ninguna  n/c

**CORTICOIDES ANTENATALES** completo  incompl.  semana inicio  n/c

**INICIO** espontáneo  inducido  cesar. elect.

**ROTURA DE MEMBRANAS ANTEPARTO** no  si  hora min temp. >38°C

**EDAD GEST. al parto** semanas, días  <37  >37

**PRESENTACION SITUACION** cefálica  pelviana  transversa

**TAMAÑO FETAL ACORDE** no  si

**ACOMPANANTE** pareja  familiar  otro  ninguno

---

**TRABAJO DE PARTO**

hora min posición de la madre PA pulso contr./10' dilatación altura present. variedad posic. meconio FCF/días

**ENFERMEDADES** HTA previa  HTA inducida  preeclampsia  eclampsia  cardiopatía  nefropatía  diabetes

**infección** ovular  urinaria  amenaza parto preter.  R.C.I.U.  rotura prem. de membranas  anemia  otra cond. grave

---

**NACIMIENTO** VIVO  MUERTO

**POSICION PARTO** sentada  acostada  cuclillas

**DESGARROS** Grado (1 a 4)

**OCITOCICOS** preanulanz  postanulanz

**PLACENTA** completa  retenida

**LIGADURA CORDON** no  si

**TERMINACION** espont.  cesárea  viscaum

**INDICACION PRINCIPAL DE INDUCCION O PARTO OPERATORIO**

---

**RECIBEN NACIDO**

**SEXO** f  m

**PESO AL NACER** \_\_\_\_\_ **LONGITUD** \_\_\_\_\_ **EDAD GESTACIONAL** sem. días  FUM  ECO

**DEFECTOS CONGENITOS**  no  si

**ENFERMEDADES**  no  si

**TAMIZAJE NEONATAL** VDRL  TSH  Hbpatía  Bilirub  Toxo IgM

---

**EGRESO** vivo  fallece  traslado

**ALIMENTO AL ALTA** lact. exc.  parcial  artificial

**PESO AL EGRESO** \_\_\_\_\_

**EGRESO MATERNO** traslado  lugar

**REFERIDO** 1° día  2° día  3° día

**MECONIO** no  si

**ANTIRUBEOLA** post parto  no  si

**YGLIBULINA** anti D  no  si

**ANTICONCEPCION**  no  si

---

**EGRESO** día mes año hora min **lugar** \_\_\_\_\_ **Responsable** \_\_\_\_\_

**Nombre Recién Nacido** \_\_\_\_\_ **Responsable** \_\_\_\_\_

**D2. Formulario seguimiento prenatal de la gestante****FORMULARIO 2: REGISTRO CONTROL PRENATAL**

Municipio		Fecha (día/mes/año)				
Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)				

\*Iniciales de los dos apellidos y del primer nombre

**ANTECEDENTES PERSONALES**

Tiempo de residencia en la zona	Años ____ Meses ____ Semanas ____ Dias ____
Antecedente de malaria el último año	CUANTOS ____
Antecedentes malaria durante el embarazo actual (Número de veces con diagnóstico de gota gruesa)	CUANTOS ____
Cuándo fue la última vez que le dió malaria	1( )Menos de 1 mes 2( )1 a 6 meses 3( )7 a 12 meses 4( )No sabe
Consumo de antimaláricos durante el embarazo	1( )Si: Cual? _____ 2( )No 3( )No sabe

**CONTROLES PRENATALES (Escriba 1 = presente y 0 = ausente)**

	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6	Control 7	Control 8	Control 9	Parto
Fecha (día/mes/año)										
Semanas de amenorrea										
Gota gruesa: Pf, Pv, Mx,(-)										
Parasitemia										
Temperatura axilar										
Frecuencia respiratoria / min.										
Cefalea										
Palidez, sueño, adinamia										
Aumento de peso >2kg/mes										
Edema en cara, Msls										
Mareos, visión borrosa										
Tinitus										
Sangrado vaginal										
Epigastralgia										
Dolor en hipogastrio										
Amniorrea										
Leucorrea										
Actividad uterina										
Disuria										
Glicemia										

<b>INFORMACION CONFIDENCIAL</b>	<b>CODIGO:</b> _____
Nombre completo del paciente (sobrenombre)	
Nombre de uno de los padres, familiar o amigo (escribir parentesco)	
Dirección de la casa	
Teléfono o señales para ubicar la vivienda	

## D3. Historia clínica de MDE

## FORMULARIO 3: REGISTRO CLINICO GESTANTE CON MALARIA

Iniciales Paciente*	Código numérico (código municipio y # paciente)				
---------------------	---	--	--	--	--

## DIAGNOSTICO ACTUAL DE MALARIA

(Fecha de diagnóstico dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

Especie: <i>P. falciparum</i> : ___ <i>P. vivax</i> : ___ Mixta: ___	Parásitos por microlitro _____		
Esquizontes de <i>P. f.</i> en gota gruesa: Si ___ No ___	Tiempo evolución enfermedad actual: Días _____		
<b>SINTOMAS ASOCIADOS: Durante esta enfermedad ha tenido</b>			
Fiebre	1( )diaria 2( )cada 2 días 3( )cada 3 d 4( )No		
Cefalea	1( )Si 2( )No		
Escalofríos	1( )Si 2( )No		
Sudoración	1( )Si 2( )No		
Dolor osteomuscular	1( )Si 2( )No		
Dolor abdominal	1( )Si 2( )No		
Dolor en hipogastrio	1( )Si 2( )No		
Dolor en región lumbar o caderas	1( )Si 2( )No		
Vómito	1( )Si 2( )No		
Diarrea	1( )Si 2( )No		
Brote en la piel	1( )Si 2( )No		
Odinofagia, dolor faríngeo	1( )Si 2( )No		
Dificultad para respirar	1( )Si 2( )No		
Tos	1( )seca 2( )húmeda 3( ) No		
Astenia, adinamia, debilidad	1( )Si 2( )No		
Anorexia	1( )Si 2( )No		
Mucho sueño	1( )Si 2( )No		
Sangrado vaginal	1( )Si 2( )No		
Actividad uterina	1( )Si 2( )No		
Amniorrea	1( )Si 2( )No		
Otro-1: Cuál?			
Otro-2: Cuál?			
<b>EVALUACION CLINICA</b>			
F.C. _____ 85. F.R. _____ 86. T/A _____ 87. T°. _____ 88. Peso _____ kg			
Piel y mucosas: Cianosis: ___ Ictericia: ___ Signos deshidratación: _____			
CARDIOPULMONAR: Ruidos cardíacos _____ Soplos: _____			
Murmulo vesicular _____ Ruidos pulmonares sobre-agregados _____			
Otro _____			
ABDOMEN: Dolor a la palpación ___ Hepatomegalia ___ Esplenomegalia ___ Dolor dorsal bajo ___			
Actividad uterina: _____			
EXAMEN PELVICO: <b>SIEMPRE REALIZADO POR EL MEDICO DE LA INSTITUCION (E.S.E., IPS):</b>			
Hemorragia ___ Amniorrea ___ Dilatación cervical: cms ___ Integridad membranas ___			
Otros hallazgos: _____			
NEUROLOGICO: _____			
OTROS HALLAZGOS: _____			
<b>SIGNOS DE PELIGRO PRESENTES:</b>			
Vómito persistente	1( )Si 2( )No	Sangrado espontáneo	1( )Si 2( )No
Incapacidad de beber	1( )Si 2( )No	Ictericia	1( )Si 2( )No
Deshidratación grave	1( )Si 2( )No	Letargia, somnolencia	1( )Si 2( )No
Anuria Oliguria	1( )Si 2( )No	Trastornos de la conducta	1( )Si 2( )No
Hematuria / hemoglobinuria	1( )Si 2( )No	Convulsiones en las últimas 24 H	1( )Si 2( )No
Hipotensión arterial	1( )Si 2( )No	Taquipnea	1( )Si 2( )No
Hiperpirexia	1( )Si 2( )No		



Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)					
---------------------	--	---	--	--	--	--	--

**SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE CON MALRIA (Escriba 1 = presente y 0 = ausente)**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 7	Día 14	Otro día
Fecha (día/mes/año)						
Parasitemia (asexuales <i>P. falciparum</i> o Todas las formas <i>P. vivax</i> x 40)						
Temperatura axilar						
Frecuencia cardíaca /min						
Frecuencia respiratoria /min						
Tensión arterial (sist/diást)						
Fetocardia						
Fiebre en las últimas 24 horas						
Cefalea						
Escalofríos						
Sudoración						
Astenia, adinamia, debilidad						
Anorexia						
Náuseas						
Vómito						
Diarrea						
Odinofagia, dolor faríngeo						
Dolor osteomuscular						
Dolor abdominal						
Dificultad para respirar						
Prurito						
Actividad Uterina						
Sangrado vaginal						
Movimientos fetales						
Otro síntoma-1						
Otro síntoma-2						
Palidez conjuntival						
Palidez palmar						
Cianosis						
Ictericia						
Sangrado: petequias, equimosis, otro						
Ruidos pulmonares agregados						
Soplo cardíaco						
Tos						
Edema						
Dolor abdominal a la palpación						
Hígado (cm drc der.)						
Bazo (cm drc izq.)						
Amniorrea						
Coluria						
Desorientado en T-E-P						
Delirio, letargia o inconsciencia						
Trastornos de conducta						
Convulsiones						
Pupilas anormales						
Otro signo -1						
Otro signo -2						

Iniciales Paciente*	Código numérico (código municipio y # paciente)					
---------------------	---	--	--	--	--	--

<b>COMPLICACIÓN ACTUAL:</b> colocar el valor del examen o señalar con una X en caso de estar presente	
ESTADO DE CONCIENCIA: Puntaje Glasgow _____	
CONVULSIONES ULTIMAS 24 HORAS: Numero ____ Generalizadas ____ Focales: donde _____	
OTRO HALLAZGO NEUROLOGICO: Rigidez de nuca ____ Anormalidades retinales ____ Papiledema ____ hipotonía ____ hiporreflexia ____ Opistotonus ____ Focalización: _____	
FUNCION PULMONAR: FR ____ Tiraje subcostal ____ Aleteo Nasal ____ Excursión prolongada ____ HALLAZGOS RADIOLOGICOS:	
FUNCION RENAL: Creatinina _____ mg/dl BUN _____ DIURESIS 24 Horas: _____ CITOQUIMICO: Glucosa _____ Bilirrubina _____ Cetona _____ Gravedad especifica _____ sangre _____ pH _____ Proteínas _____ Urobilinógeno _____ Nitritos _____ Leucocitos _____ Sedimento:	
FUNCION HEPATICA: BT _____ mg/dl BD _____ mg/dl ALT _____ U/l Ictericia si ____ no ____	
GLICEMIA: _____ mg/dl	HEMOGLOBINA: _____ mg/dl
C.I.D.: TP _____ TPT _____ RECuento DE PLAQUETAS: _____ /microl SIGNOS DE SANGRADO: Epistaxis ____ Hematemesis ____ Gingivorragia ____ Petequias ____ Melenas ____ Otro _____	

## ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO

Tratamiento asignado:	1 ( ) Amodiaquina      2 ( ) Sulfadoxina/Pirimetamina 3 ( ) Mefloquina      4 ( ) Cloroquina 5 ( ) Quinina sulfato    6 ( ) Quinina clorhidrato		
	Día 1: (0 horas) total mg	Día 2: (24 horas) total mg.	Día 3: (48 horas) total mg.
MEDICAMENTO _____			
MEDICAMENTO _____			
OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS:			
OTROS DATOS DEL TRATAMIENTO:			



**D4. Encuesta de seguimiento neonatal****FORMULARIO 5: SEGUIMIENTO DEL NEONATO**

Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)					
---------------------	--	---	--	--	--	--	--

(Escriba 1 = presente y 0 = ausente)

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 30	Otro día __	Otro día __
Fecha (día/mes/año)						
Se hizo la evaluación?(Si/No)						
Índice de Ballard al nacer						
Gota gruesa (especie)						
Parasitemia (asexuales x 40)						
Temperatura						
Pulso						
Frecuencia respiratoria						
Incapacidad para succionar						
Deshidratación						
Palidez mucocutánea						
Irritabilidad						
Letargia						
Vómito						
Dificultad respiratoria						
Quejido						
Cianosis						
Retracción subcostal						
Sibilancias						
Roncus						
Estertores						
Ictericia						
Hígado (cm drc der.)						
Bazo (cm drc izq.)						
Sangrados						
Edemas						
Convulsiones						
Hipotonía						
Otro 1						
Otro 2						

**D5. Encuesta socioeconómica****Formulario 4: Salud Ambiental, vivienda y socioeconomía**

Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)					
---------------------	--	---	--	--	--	--	--

**ENCUESTA DE SALUD AMBIENTAL**

1. ¿Dónde obtienen el AGUA PARA BEBER y COCINAR? (señale sólo una)
- a ( ) nacimiento, arroyo, quebrada, río      b ( ) pozo, aljibe      c ( ) jagüey      d ( ) pila pública      e ( ) carrotanque  
 f ( ) acueducto      g ( ) agua lluvia
2. ¿Con qué cocinan los alimentos? (señale sólo una)
- a ( ) leña      b ( ) carbón de leña o mineral      c ( ) gasolina, petróleo, kerosene  
 d ( ) gas      e ( ) electricidad
3. ¿La cocina está separada de las habitaciones?      Si ( )      No ( )
4. ¿Qué hacen con la basura/residuos? (señale sólo una)
- a ( ) los tiran a quebrada, río, laguna      b ( ) los tiran a patio, lote, zanja a cielo abierto  
 c ( ) los queman      d ( ) los entierran      e ( ) los recoge una empresa pública o privada
5. ¿La familia tiene servicio sanitario dentro de la vivienda?      Si ( )      No ( )
6. ¿Qué clase de servicio sanitario tienen dentro de la vivienda? (señale sólo una)
- a ( ) inodoro con agua corriente o por descarga      b ( ) taza sanitaria  
 c ( ) hoyo o letrina (hoyo seco)
7. ¿El servicio sanitario de la familia es de uso:
- a ( ) exclusivo      b ( ) compartido
8. Si no hay servicio de eliminación de excretas, defecan en (señale sólo una):
- a ( ) lote      b ( ) quebrada, río      c ( ) mar
9. Alrededor de vivienda existen depósito de agua, tipo (señale una o varias):
- a ( ) charcos      b ( ) pantanos      c ( ) laguna, ciénaga  
 d ( ) arroyo, quebrada, río      e ( ) ninguno
10. Alrededor de vivienda existen vegetación, tipo (señale sólo una):
- a ( ) rastrojos      b ( ) monte      c ( ) ninguno

**Observaciones:**


---



---



---



---



---



---



---



---

Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)				
---------------------	--	---	--	--	--	--

## ENCUESTA DE VIVIENDA

1. Localización de la vivienda: urbana ( ) rural ( )
2. Estrato de la vivienda \_\_\_\_\_
3. Tipo de vivienda (señale una):  
a ( ) unifamiliar                      b ( ) bifamiliar                      c ( ) apartamento    d ( ) cuarto  
e ( ) rancho, tugurio                      f ( ) otro (carpa, vagón, cueva, puente, etc)
4. ¿Cuántas familias **nucleares** viven en esta vivienda? \_\_\_\_\_
5. ¿Cuál es el material predominante en los **techos**? (señale una):  
a ( ) palma, paja u otro vegetal                      b ( ) teja de barro    c ( ) asbesto-cemento  
d ( ) zinc, latas    e ( ) loza cemento
6. ¿Hay **paredes** exteriores en la vivienda?                      Si ( )                      No ( )
7. ¿Cuál es el material predominante en las **paredes** exteriores? (señale una):  
a ( ) guadua, chonta u otro vegetal (excepto madera)                      b ( ) tablas, madera                      c ( ) bahareque  
d ( ) zinc, latas    e ( ) tapia pisada    f ( ) adobe tierra, bloque cemento, prefabricado de cemento
8. ¿Cuál es el material predominante en los **pisos** interiores? (señale una):  
a ( ) tierra, arena    b ( ) chonta, guadua u otro vegetal (excepto madera)                      c ( ) madera  
d ( ) ladrillo    e ( ) cemento    f ( ) cemento, baldosa, cerámica, otro prefabricado
9. ¿Con qué se **alumbran** dentro de la vivienda? (señale una):  
a ( ) no se alumbran    b ( ) fogón    c ( ) mechero, mechón    d ( ) vela  
e ( ) lámpara gasolina, petróleo, kerosene    f ( ) planta hidráulica, gasolina, etc  
g ( ) planta de energía solar    h ( ) electricidad de servicio público
10. ¿Cuántas personas viven usualmente en la vivienda? \_\_\_\_\_
11. ¿Cuántas personas duermen en la vivienda? \_\_\_\_\_
12. ¿Cuántos dormitorios hay en la vivienda? \_\_\_\_\_
13. Relación entre número personas/ número dormitorios \_\_\_\_\_
14. ¿Cuántos toldillos hay en la vivienda?
15. Relación entre número personas/ número toldillos \_\_\_\_\_
16. ¿Tienen ventiladores en la vivienda?                      Si ( )                      No ( )
17. ¿Tienen ventiladores en algunos o en todos los dormitorios?                      Si ( )                      No ( )
18. La vivienda es:                      1. propia                      2. prestada                      3. alquilada
19. ¿Cuánto dinero mensual paga por el arriendo o uso de la vivienda? \$ \_\_\_\_\_

Iniciales Paciente*		Código numérico (código municipio y # paciente)					
---------------------	--	---	--	--	--	--	--

**ENCUESTA SOCIOECONÓMICA**

**ASPECTOS EDUCATIVOS DEL CONYUGUE**

1. ¿Cuál es el nivel educativo más alto que ha alcanzado la CONYUGUE?  
 A ( ) preescolar                      b ( ) primaria                      c ( ) secundaria                      d ( ) técnica, universidad

2. ¿Cuántos años aprobó en ese nivel? \_\_\_\_\_

**ASPECTOS LABORALES Y ECONÓMICOS FAMILIARES**

3. ¿Cuántas personas integran la familia? \_\_\_\_\_

4. ¿Quiénes integran la familia? (señale las opciones necesarias)  
 a ( ) esposo, compañero                      b ( ) padre                      c ( ) madre                      d ( ) hijo(s)  
 e ( ) tío(s)                      f ( ) abuelo(s)                      g ( ) otra(s) persona(s)

5. ¿Quiénes de la familia trabajan? (señale con una X)

Pariente	¿Labora?		Ocupación	¿Trabajo Estable?		Ingreso mensual (\$)	Aporte mes a familia (\$)
	Sí	No		Sí	No		
Esposo, compañero							
Padre							
Madre							
Hijo(s)							
Tío(s)							
Abuelo(s)							
Otra(s)							
<b>Total</b>							

"Estable" aquella labor realizada durante días fijos en una semana

6. Los servicios públicos son:

Servicio	Propio	Regalado	Comprado
Agua			
Alumbrado			
Combustible para cocinar			

7. ¿Cuánto dinero mensual paga por servicios públicos de la vivienda (agua, electricidad, gas, alcantarillado, recoger basuras, teléfono, otros)? \$ \_\_\_\_\_

## E. Anexo: Variables estudiadas

### E1. Variables estudiadas en la cohorte de gestantes y sus neonatos

Aspecto	Variable		Tipo de variable	Unidad de medida
Maternos	Demográficas	Edad	Continua	Años
		Tiempo de residencia en zona malárica	Continua	Años
		Etnia	Nominal	Grupo étnico
		Lugar de residencia	Nominal	Nombre vereda o barrio
	De salud	Enfermedades concomitantes Antecedentes patológicos Número de controles prenatales Consumo de hierro y ácido fólico Tamizaje para VIH	Enfermedades concomitantes	Nominal
Antecedentes patológicos			Nominal	Antecedente
Número de controles prenatales			Discreta	Número citas
Consumo de hierro y ácido fólico			Nominal	Si o no
Tamizaje para VIH			Nominal	Si o no
Obstétricas	Gravidez	Gravidez	Discreta	Número embarazos
		Desenlace obstétrico	Nominal	Parto, Aborto, Mortinato
	Enfermedades y complicaciones obstétricas. Edad gestacional	Enfermedades y complicaciones obstétricas.	Nominal	Nombre enfermedad o complicación
		Edad gestacional	Continua	Semanas
Antecedentes de Malaria	Malaria en el año previo al embarazo Número de antecedentes Uso de antimaláricos en la gestación actual.	Malaria en el año previo al embarazo	Nominal	Si o no
		Número de antecedentes	Discreta	Episodios
		Uso de antimaláricos en la gestación actual.	Nominal	Si o no
Neonatales	Edad gestacional al nacimiento		Continua	Semana
	Peso al nacer		Continua	Gramos
	Longitud al nacer		Continua	Centímetros
	Perímetro cefálico al nacimiento		Continua	Centímetros
	Adaptabilidad neonatal		Discreta	Puntaje APGAR
	Sexo		Nominal	Mujer o hombre



**E2. Resultados evaluados en las gestantes y los neonatos**

Unidad de análisis	Efecto	Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
<b>Gestantes</b>	Malaria Durante el embarazo	Especie de <i>Plasmodium</i>	Nominal	PF, PV o mixta
		Recuento parasitario	Continua	Parásitos/ $\mu$ L
	Anemia materna (hb < 11g/dL)	Momento del diagnóstico (edad gestacional)	Continua	Semanas
		Síndrome clínico	Nominal	Infección asintomática, malaria aguda no complicada o malaria grave
Amenaza de parto pretérmino	Cifra de hemoglobina	Continua	Gramos/dL	
Parto pretérmino (antes semana 37)	Grado de anemia	Ordinal	Leve, moderada o grave	
<b>Placenta</b>	Malaria Placentaria	Amenaza de parto pretérmino	Nominal	Si o No
		Parto pretérmino (antes semana 37)	Nominal	Si o No
<b>Neonato</b>	Infección congénita por <i>Plasmodium</i>	Especie de <i>Plasmodium</i>	Nominal	PF, PV o mixta
		Recuento parasitario	Continua	Parásitos/ $\mu$ L
	Bajo peso al nacer (<2500 g)	Localización de la infección	Nominal	cordón umbilical o sangre periférica
	Pequeño para la edad gestacional o RCIU (<percentil 10 tabla de peso/EG)	Especie de <i>Plasmodium</i>	Nominal	PF, PV o mixta
	Baja longitud al nacer (<45 cm)	Recuento parasitario	Continua	Parásitos/ $\mu$ L
	Bajo perímetro cefálico al nacer (<32 cm)	Bajo peso al nacer (<2500 g)	Nominal	Si o No
	Inadecuada tolerancia a la vida extrauterina (APGAR al minuto menor a 7)	Pequeño para la edad gestacional o RCIU (<percentil 10 tabla de peso/EG)	Nominal	Si o No
Mala adaptabilidad a la vida extrauterina (APGAR a los cinco minutos menor a 7)	Baja longitud al nacer (<45 cm)	Nominal	Si o No	
	Bajo perímetro cefálico al nacer (<32 cm)	Nominal	Si o No	
	Inadecuada tolerancia a la vida extrauterina (APGAR al minuto menor a 7)	Nominal	Si o No	
	Mala adaptabilidad a la vida extrauterina (APGAR a los cinco minutos menor a 7)	Nominal	Si o No	

### E3. Aspectos clínicos y de laboratorio indagadas en los casos de MDE

Aspecto	Variable	Tipo de variable	Medidas
<b>Características maternas</b>	Edad materna	Continua	Años
	Gravidez	Discreta	Número embarazos
	Edad gestacional con el episodio malárico	Continua	Semanas
	Etnia	Nominal	Grupo étnico
	Antecedentes	Nominal	Nombre
<b>Sintomatología de malaria</b>	Fiebre	Nominal	Si o No
	Cefalea	Nominal	Si o No
	Nausea	Nominal	Si o No
	Diarrea	Nominal	Si o No
	Dolor osteomuscular	Nominal	Si o No
	Síntomas urinarios	Nominal	Si o No
	Escalofrío	Nominal	Si o No
	Sudoración	Nominal	Si o No
	Vomito	Nominal	Si o No
	Dolor abdominal	Nominal	Si o No
	Odinofagia	Nominal	Si o No
Tos	Nominal	Si o No	
<b>Signos clínicos de malaria</b>	Temperatura axilar	Continua	Grados Celsius
	Respiraciones	Continua	Respiraciones/minuto
	Escala de Glasgow	Discreta	0-15
	Signos neurológicos	Nominal	Convulsiones, opistotonos, hemiparecia, etc.
	Ruidos cardiacos	Nominal	Presencia y tipo de soplos
	Signos de hidratación	Nominal	Si o no
	Signos hematológico	Nominal	Palidez, signos de sangrados
	Tensión arterial	Continua	mm Hg
	Pulso	Continua	latidos/minuto
	Estado de conciencia	Nominal	somnolencia, alerta, coma
	Signos respiratorios	Nominal	Taquipnea, retracciones
	Viceromegalias	Nominal	Si o No
Signos gastrointestinales	Nominal		
Signos tegumentarios	Nominal		
<b>Signos de peligro de malaria</b>	Convulsiones	Nominal	Si o No
	Dificultad respiratoria	Nominal	Si o No
	Coluria	Nominal	Si o No
	Ictericia	Nominal	Si o No
	• Palidez intense	Nominal	Si o No
	Alteración de la conciencia	Nominal	Si o No
	Vomito persistente	Nominal	Si o No
	Signos de deshidratación	Nominal	Si o No
	Sangrados espontáneos	Nominal	Si o No
Soplo cardiaco	Nominal	Si o No	
<b>Exámenes de Laboratorio</b>	Hemoglobina	Continua	g/dL
	ALT	Continua	UI/dL
	BUN	Continua	mg/dL
	Recuento plaquetario	Continua	plaquetas/ $\mu$ L
	Bilirrubinas total y directa	Continua	mg/dL
	Creatinina	Continua	mg/dL
	Glicemia	Continua	mg/dL
	TP y TPT	Continua	UI/dL
	Recuento parasitario	Continua	Parásitos/ $\mu$ L

**E4: Aspectos sociales económicos y familiares**

Aspectos	Variable	Tipo de variable	Medida
<b>Sociodemográficas de la gestante</b>	- Adolescencia	Nominal	- Si o No
	- Nivel educativo	Ordinal	- Analfabeta, primaria secundaria, técnica, universitaria
	- Estado civil	Nominal	- Casado, soltero, unión libre
	- Vinculación al sistema general de salud y seguridad social	Nominal	- Si o No
<b>Socioeconómicos familiares</b>	- Tipo de vinculación al SGSSS	Ordinal	- Contributivo, subsidiado vinculado
	- Zona de residencia	Nominal	- Serranía, zona costera, zona de cultivos, área urbana
	- Tipo de familia	Nominal	- Nuclear, extendida, monoparental
	- Número de integrantes del hogar	Discreta	- Número
<b>Características de Trabajo de las familias</b>	- Uso de medidas de prevención de malaria en la familia	Nominal	- Si o no y cual
	- Número de miembros de la familia que laboran	Discreta	- Número
	- Oficio, ocupación y rama de la actividad económica	Nominal	- Agricultura, servicios, ganadería, indefinido
	- Nivel de Ingreso familiar promedio mensual	Continuo	- Cantidad de dinero
<b>Características de la vivienda y el peridomicilio</b>	- Miembros con trabajo estable	Nominal	- Si o No
	- Tipo de vivienda	Nominal	- Unifamiliar, apartamento, rancho o tugurio
	- Materiales de los techos	Nominal	- Palma, teja de barro, zinc, latas loza de cemento, T
	- Material de las paredes	Nominal	- Guadua, chonta, tablas de madera, bahareque, zinc, latas, lacrillo, prefabricado
	- Material de los pisos	Nominal	- tierra, arena, madera, cemento, baldosa
	- Hacinamiento (personas/cuartos)	Intervalo	- Persona por cuarto
	- Presencia de vegetación y cuerpos de agua en el peridomicilio	Nominal	- Si o No
	- Calidad de los servicios básicos	Ordinal	- Adecuado o inadecuado
- Propiedad de la vivienda	Nominal	- Si o No	

## F. Anexo: Resultados complementarios

### F1. Probabilidad de los modelos multivariados de MDE con coeficientes recalculados

$M_1$	$M_2$	$M_3$	Constante	$\beta M_1$	$\beta M_2$	$\beta M_3$	$\hat{P}$
1	1	1	-3,177	2,382	0,498	0,396	0,52
1	0	0	-2,283	2,382	-0,498	-0,396	0,31
0	1	0	-0,399	-2,382	0,498	-0,396	0,06
0	0	1	-0,298	-2,382	-0,498	0,396	0,06
1	1	0	-2,781	2,382	0,498	-0,396	0,43
1	0	1	-2,679	2,382	-0,498	0,396	0,40
0	1	1	-0,795	-2,382	0,498	0,396	0,09
0	0	0	0,098	-2,382	-0,498	-0,396	0,04

$M_1$ : Antecedente de malaria en el último año,  $M_2$ : tiempo de residencia en la zona malárica por menos de una década,  $M_3$ : Gravidez igual o mayor a 1,  $\hat{P}$ : es la probabilidad estimada de padecer o no MDE.

**F2. Probabilidad de los modelos multivariados de infección por *P. vivax* con coeficientes recalculados**

$M_1$	$M_2$	Constante	$\beta M_1$	$\beta M_2$	$\hat{P}$
1	1	-3,131	2,455	0,604	0,48
1	0	-2,528	2,455	-0,604	0,34
0	1	-0,677	-2,455	0,604	0,07
0	0	-0,073	-2,455	-0,604	0,04

$D_1$ : Antecedente de malaria en el último año,  $D_2$ : tiempo de residencia en la zona malárica por menos de una década,  $\hat{P}$ : es la probabilidad estimada de padecer o no MDE por *P. vivax*

**F3. Probabilidad de los modelos multivariados de infección por *P. falciparum* con coeficientes recalculados**

$M_1$	$M_3$	Constante	$\beta M_1$	$\beta M_3$	$\hat{P}$
1	1	-5,476	1,997	1,551	0,127
1	0	-3,925	1,997	-1,551	0,030
0	1	-3,479	-1,997	1,551	0,019
0	0	-1,928	-1,997	-1,551	0,004

$D_1$ : Antecedente de malaria en el último año,  $D_3$ : gravidez igual o mayor a uno,  $\hat{P}$ : es la probabilidad estimada de padecer o no MDE por *P. falciparum*



# Bibliografía

ACCIÓN SOCIAL, (2009). Encuesta socioeconómica y de calidad de vida en la región de Urabá, Antioquia. Acción social, Apartadó, Antioquia.

ADAM, Ishag; KHAMIS, Amar K.; ELBASHIR, Mustafa I., (2005). Prevalence and risk factors for *Plasmodium falciparum* malaria in pregnant women of eastern Sudan. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 99, N° 10; p. 739-743.

AGUDELO JARAMILLO, Bernardo; CADAVID JARAMILLO, Ángela P. y BUENO MENDOZA, Julio C., (2008). Fisiología de la gestación. En: Botero J, Júbiz A, Henao G. Obstetricia y Ginecología. Texto Integrado. Octava Edición. Medellín: Editorial CIB; p. 85-91.

AGUDELO, Carlos A. *et al*, (1997). Malaria: fundamentos y alcances del control Características en Colombia. En: Revista Infectio. Vol.1, N° 1; p. 31-55.

AGUDELO SUÁREZ, Luz M. y GÓMEZ CORREA, Jaime A., (1992). Factores de riesgo dependientes de condiciones de vida asociados con casos incidentes de malaria en población demandante de servicios en hospital local de Taraza, Marzo 1992. Trabajo de grado (Especialización en epidemiología) Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez". Medellín, 154 p.

ALMEIDA-FILHO, Naomar y PAIM-SILVA, Jairnilson. (1999). La crisis de la salud pública y el movimiento de salud colectiva en Latinoamérica. En: Cuadernos Médicos Sociales. Vol. 75; p. 5-30.

ÁLVAREZ PÉREZ, Luz D., *et al* (1990). Prevalencia de malaria y sus principales factores condicionantes en el municipio de Tierralta- Córdoba, 1990. Trabajo de grado (Especialización en epidemiología) Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez". Medellín, 130 p.

ÁLVAREZ URIBE, Martha C.; MANCILLA LÓPEZ, Lorena P. y CORTÉS TORRES, Johana E., (2007). Caracterización socioeconómica y seguridad alimentaria de los hogares productores de alimentos para el autoconsumo, Antioquia-Colombia. En: Agroalimentaria. Vol. 25, N° 2; p. 109-122.

ALVES, María José C.P. *et al*, (1995). Congenital malaria in the county of Leme, SP. En: Jornal de pediatria. Río de Janeiro. Vol. 71, N° 3; p.163-165.

ANDRADE, Bruno B. *et al*, (2010). Severe *Plasmodium vivax* malaria exhibits marked inflammatory imbalance. En: Malaria Journal. England. Vol. 9:13.



- ANTSEY, Nicolas M. *et al*, (2007). Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. En: The Journal of Infectious Diseases. Vol. 195, N° 4; p. 589-596.
- APONTE, Jhon J. *et al*, (2007). Age interactions in the development of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* and its clinical presentation. En: PLoS Medicine. United State. Vol. 4, N° 7; e242.
- ARISMENDI SOLANO, Martha J., (2008). Magnitud de la malaria gestacional en el Urabá Antioqueño 2000-2005. Trabajo de grado (Maestría en Salud Pública). Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez". Medellín, 119 p.
- ASAYAG, Cesar R. y PINEDO IGLESIAS, Pilar, (2008). Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el Hospital Regional de Loreto, Perú. Acta Médica de Perú. Lima. Vol. 25, N° 4; 220-223.
- ASSREUY, Samiro; FRANCESCHINI, Maria da Consolação A. y AMORIM, Lahyr Eduardo G., (1986). Malária congénita causada por "*P. falciparum*". Relato de um caso. En: Jornal do pediatria. Rio de Janeiro. Vol. 60, N° 4; p. 176-180.
- BAIRD, J. Kevin, (2007). Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. En: Trends in Parasitology. Vol. 23, N° 11; p. 533-539.
- BANDYOPADHYAY, Sanghamitra *et al*, (2005). High prevalence of bacteriuria in pregnancy and its screening methods in north India. The Journal of Indian Medical Association. Vol. 103, N° 5; p. 259-262.
- BANGUERO, Harold, (1984). Socioeconomic factors associated with malaria in Colombia. En: Social Science & Medicine. England. Vol. 19, N° 10; p.1099-1104.
- BARBIERI, Alisson F. y SAWYER, Diana O., (2007). Heterogeneity of malaria prevalence in alluvial gold mining areas in Northern Mato Grosso State, Brazil. En: Cadernos de Saúde Pública. Río de Janeiro. Vol. 23, N° 12; p. 2878-2886.
- BARCUS, Mazie J. *et al*, (2007). Demographic Risk Factors for Severe and Fatal Vivax and Falciparum Malaria Among Hospital Admissions in Northeastern Indonesian Papua. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 77, N° 5; p. 984-991.
- BARDAJÍ, Azucena *et al*, (2008). Clinical malaria in African pregnant women. En: Malaria Journal. England. Vol. 7:27.
- BATES, Drimelda *et al*, (2004). Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. En: THE LANCET Infectious Diseases. United States. Vol. 4, N° 5; p. 267-277.
- BATISTA MOLINER, Ricardo; COUTIN, Marie Gisele y FEAL CAÑIZARES, Pablo, (2001). Condiciones de vida y salud materno-infantil. En: Revista Cubana Salud Pública. La Habana. Vol. 27, N° 2; p. 32-41.
- BECK, Stacy *et al*, (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of

maternal mortality and morbidity. En: Bulletin of the World Health Organization. Geneva. Vol. 88; p. 81-88.

BELAY, Mebrahtom y DERESSA, Wakgari, (2008). Use of insecticide treated nets by pregnant women and associated factors in a pre-dominantly rural population in northern Ethiopia. En: Tropical Medicine & International Health. England. Vol. 13, N° 10; p.1303-1313.

BERTI, Peter R. *et al*, (2010). An adequacy evaluation of a 10-year, four-country nutrition and health programme. En: International Journal of Epidemiology. Oxford. Vol. 39, N° 2; p 613-629.

BLAIR, Silvia y PIÑEROS, Juan G., (2008). Malaria Gestacional. En: Botero J, Júbiz A, Henao G. Obstetricia y Ginecología. Texto Integrado. Octava Edición. Medellín: Editorial CIB; p. 260-265.

BONILLA CASTRO, Elssy *et al* (1991). Salud y desarrollo. Aspectos socioeconómicos de la malaria en Colombia. Plaza y Janes Editores, Bogotá, 262 p.

BOULOS, Marcos *et al*, (1993). Malaria congenita: descricao de um caso e consideracoes sobre o assunto. En: Revista do hospital das clínicas. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Brazil. Vol. 48, N° 3; p. 127-129.

BOUYOU-AKOTET, Marielle K. *et al*, (2005). Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. En: Microbes and infection / Institut Pasteur. Vol. 7, N° 11-12; p. 1217-1223.

BRABIN, Bernard J. *et al*, (2008). Monitoring and evaluation of malaria in pregnancy – developing a rational basis for control. En: Malaria Journal. England. Vol. 7 Suppl. 1; S6.

BRABIN, Bernard J.; HAKIMI, Mohammad y PELLETIER, David, (2001). An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. En: The Journal of Nutrition. Vol. 131. Suppl. 2S-2; p. 604S-614S.

BREILH, Jaime, (1999). El género entre fuegos de inequidad y esperanza. En: Bermudez I, Diercksens W, Guzmán L, editores. Antología latinoamericana y del caribe: mujer y género. Managua: UCA.

BREILH, Jaime, (1986). Epidemiología, economía, medicina y política. México. Distribuciones Fontamara; 240p.

BREMAN, Joel G.; ALILIO, Martin S. and MILLS, Anne, (2004). Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 71, Suppl. 2; p.1-15.

BRUCE-CHWATT, Leonard J., (1980). Essential malariology. First ed. Osford. Butterworth-Heinemann Ltd; 368 p.

BUVENIC, MAYRA; GWIN, Catherine and BATES, Lisa M., (1996). Investing in Women: Progress and Prospects for the World Bank. Washington, DC: Overseas Development Council in Cooperation with the International Center for Research on Women. 115 p.

- CÁCERES MANRIQUE, Flor de María, (2009). El control prenatal: una reflexión urgente. En: Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia. Bogotá. Vol. 60, N° 2; p. 165-170.
- CAMPO CAMPO, María Nazareth y POSADA ESTRADA, Guadalupe, (2008). Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. Revista CES Medicina. Vol. 22, N° 1; p. 59-69.
- CAMPUZANO M., Germán y ARBELAEZ G., Mario, (2007). El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. En: Revista Urología Colombiana. Vol. 16, N° 1; p. 67-92.
- CARLES, Gabriel *et al*, (1998). Pregnancy and malaria. Study of 143 cases in French Guyana. En: The Journal of Gynecology, Obstetric Biology and Reproduction. Paris. Vol. 27, N° 8; p. 798-805.
- CARRASQUILLA, Gabriel, (2001). An ecosystem approach to malaria control in an urban setting. En: Cadernos de Saúde Pública. Río de Janeiro. Vol. 17, Suppl.; p. 171-179.
- CARRILLO U., Abelardo, (2007). Mortalidad materna en Colombia: reflexiones en torno a la situación y la política pública durante la última década. En: Revista Ciencias de la Salud. Bogotá. Vol. 5, N° 2; p.72-85.
- CARVAJAL, Carlos; GUERRERO, Merys; HERNÁNDEZ, Anabel del Valle, (2001). Malária Congénita. Estudio retrospectivo 1992-1999. Hospital "Menca Leoni". Revisión de la literatura Ciudad Guayana Estado de Bolivar. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Vol. 64, N° 1; p. 37-43.
- CARVALHO, Bruna O. *et al*, (2010). On the Cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-Infected Erythrocytes. En: The Journal of Infectious Diseases. Vol. 202, N° 15; p. 638-647.
- CHAGAS, Eda Cristina S. *et al*, (2009). Impact of malaria during pregnancy in the Amazon region. En: Revista Panamericana de Salud Pública. Washington. Vol. 26, N° 3; p. 203-208.
- CLAP/SMR-OPS/OMS: Historia clínica perinatal: Instrucciones de llenado y Definición de términos. [consultado marzo 2007]. En: [http://www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/NOVEDAD/LIBRO%20SIP.pdf](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/NOVEDAD/LIBRO%20SIP.pdf).
- CLERK, Cristhine A. *et al*, (2009). The epidemiology of malaria among pregnant women attending antenatal clinics in an area with intense and highly seasonal malaria transmission in northern Ghana. En: Tropical Medicine and International Health. England. Vol. 14, N° 6; p. 688-695.
- COLEMAN, Marlize *et al*, (2010). Household and microeconomic factors associated with malaria in Mpumalanga, South Africa. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 104, N° 2; p. 143-147.
- CONDE AGUDELO, Agustin y BELIZAN, José M., (2000). Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. En: BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 107, N° 1, p. 75-83.
- CUNNINGHAM, F. Gary *et al*, (2005). Williams Obstetrics 23Th ed. The McGraw Hill

Companies. United State. 1320 p.

DA SILVA-NUNES, Mônica et al, (2008). Malaria on the Amazonian frontier: transmission dynamics, risk factors, spatial distribution, and prospects for control. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 79, N° 4; p. 624-635.

DELLICOUR, Stephanie *et al*, (2010). Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. En: PLoS Med. Vol. 7, N° 1, e1000221.

DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO NACIONAL DE ESTADÍSTICA-DANE. Censo General 2005. En: <http://www.dane.gov.co/censo/files/libroCenso2005nacional.pdf>. (Consultado: Julio de 2009).

DESAI, Meghna *et al*, (2007). Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. En: THE LANCET Infectious Diseases. United States. Vol. 7, N° 2; p. 93-104.

DIAGNE, Nafissatou *et al*, (2000). Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. The New England Journal of Medicine. Vol. 343, N° 9; p. 598-603.

DIAGNE, Nafissatou *et al*, (1997). Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 91, N° 2; p. 166-170.

DIAZ R., Roberto J. *et al*, (1995). Malaria Congénita Informe de un caso y revisión de literatura. En: Revista Médica Hondureña. Tegucigalpa. Vol. 63, N° 3; p.117-119.

DIDERICHSEN, Finn; EVANS, Tim and WHITEHEAD, Margaret, (2001). Bases sociales de las disparidades en salud. En: Desafío a la falta de equidad en la salud. De la ética a la acción. Fundación Rockefeller/OPS/Oficina Sanitaria Panamericana/Oficina regional de la OMS. Washington: Programa de publicaciones de la OPS. Publicación técnica 585; p. 13-25.

DREHMER, Michele *et al*, (2010). Socioeconomic, demographic and nutritional factors associated with maternal weight gain in general practices in Southern Brazil. En: Cadernos de Saúde Pública. Río de Janeiro. Vol. 26, N° 5; p. 1024-1034.

ECHEVERRI, Marcela *et al*, (2003). Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. Revista Instituto do Medicina Tropical de Sao Paulo. Vol. 45, N° 1; p. 29-34.

ESPINOZA, Elsa; HIDALGO, Luis y CHEDRAUI, Peter, (2005). The effect of malarial infection on maternal-fetal outcome in Ecuador. En: The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Vol. 18, N° 2; p. 101-105.

ESPINOZA, Lesby M. y ALGER, Jackeline, (1999). Malaria Congénita por *Plasmodium Vivax*. En: Honduras pediátricas. Vol. 20, N° 1; p. 15-19.

ERHART, Annette *et al*, (2005). Epidemiology of forest malaria in central Vietnam: a large scale cross-sectional survey. En: Malaria Journal. England. Vol. 4:58.

FALADE, C *et al*, (2007). Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study.

- Tropical Medicine and International Health. England. Vol. 12, N° 11; p. 1279-1287.
- FAWOLE, Adeniran O. y ONYEASO, N.C., (2008). Perception and practice of malaria prophylaxis in pregnancy among primary health care providers in Ibadan, Nigeria. En: West African Journal of Medicine. Nigeria. Vol. 27, N° 2; p. 92-96.
- FENN, Bridget; MORRIS, Saul S. y BLACK, Robert E., (2005). Comorbidity in childhood in northern Ghana: magnitude, associated factors, and impact on mortality. En: International Journal of Epidemiology. Vol. 34, N° 2; p. 368-375
- FERES, Juan C. y MANCERO, Xavier (2001). El método de la necesidades básicas insatisfechas (NCBI) y su aplicación en América Latina. En: Serie Estudios Estadísticos y Prospectivos, Vol. 7; p. 61-100.
- FERNÁNDEZ TORRANO, Manuel, (1988). Paludismo congénito: presentación de tres casos. En: Boletín Médico del Hospital Infantil de México. México. Vol. 45, N° 1; p.36-41.
- FERNÁNDEZ, Rubén D., GARCÍA, Yanuario y ALGER, Jackeline, (2001). Malaria y embarazo: observaciones clínico-epidemiológicas en dos zonas geográficas de Honduras. En: Revista Medica de Honduras. Tegucigalpa. Vol. 69, N° 1; p. 8-18.
- FILMER, Deon, (2005). Fever and its treatment among the more and less poor in sub-Saharan Africa. En: Health Policy and Planning. England. Vol. 20, N° 6; p. 337-346.
- FONSECA, Sandra C. y COUTINHO, Evandro S.F., *et al* (2010). Risk factors for fetal mortality in a public maternity hospital in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. En: Cadernos de Saúde Pública. Río de Janeiro. Vol. 26, N° 2; p. 240-252.
- FOTSO, Jean-Christophe; EZEH, Alex C. y ESSENDI Hildah, (2009). Maternal health in resource-poor urban settings: how does women's autonomy influence the utilization of obstetric care services? En: Reproductive Health. Vol. 6:9
- FOWKES, Freya J.I. *et al*, (2010). The relationship between anti-merozoite antibodies and incidence of *Plasmodium falciparum* malaria: A systematic review and meta-analysis. En: PLoS Medicine. United State. Vol. 7, N° 1; e1000218.
- FRANCO- AGUDELO, Saul *et al*, (1986). Malaria y Factores Economía, Sociales y Culturales. Su expresión en la vivienda. Necoclí- Colombia. 1982- 1984. Informe Final. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, 210 p.
- FRANCO-AGUDELO, Saul *et al* (1985). Malaria congenita. Informe final. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, 63 p.
- GARCÍA, Clara I., (1996). Urabá: región, actores y conflicto 1960-1990. Santafé de Bogotá: INER, CEREC.
- GARCÍA, H.I., (1996). Embarazadas hospitalizadas por malaria en el Bajo Cauca Antioqueño: incidencia y comportamiento. Informe final. Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Medellín. 148 p.

GARCÍA, Jorge, (1996). Paludismo y gestación: comunicación de dos casos. En: Ginecología y Obstetricia. Perú. Vol. 42, N° 1; p. 59-65.

GARCÍA, Ricardo *et al*, (2005). Reducción de la transmisión madre hijo del VIH en Colombia: dos años de experiencia nacional, 2003-2005. En: Biomédica. Bogotá. Vol. 25, N° 4; p. 547-564.

GARZÓN OSPINA, Diego; ROMERO MURILLO, Liza y PATARROYO, Manuel A. *et al*, (2010). Limited genetic polymorphism of the *Plasmodium vivax* low molecular weight rhoptry protein complex in the Colombian population. En: Infection, Genetics and Evolution. Vol. 10, N° 2; p. 261-267.

GENTON, Blaise *et al*, (2008). *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. En: PLoS Medicine. United State. Vol. 5, N° 6: e127.

GHEBREYESUS, Tedros A. *et al*, (2000). Household risk factors for malaria among children in the Ethiopian highlands. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 94, N° 1; p. 17-21.

GHETEA, Anita y UZCÁTEGUI, Ofelia, (1995). Paludismo y embarazo. En: Revista de obstetricia y ginecología de Venezuela. Caracas. Vol. 55, N° 1; p. 43-45.

GIES, Sabine *et al*, (2003). Comparison of screening methods for anaemia in pregnant women in Awassa, Ethiopia. En: Tropical Medicine and International Health. England. Vol. 8, N° 4; p. 301-309.

GLOVER-AMENGOR, Mary; OWUSU, W.B. y AKANMORI, B.D., (2005). Determinants of anaemia in pregnancy in sekyere west district, Ghana. En: Ghana Medical Journal. Ghana. Vol. 39, N° 3; 102-107.

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA-DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE PLANEACIÓN, (2008). Anuario estadístico de Antioquia, 2008. En: <http://www.antioquia.gov.co/anuarioestadistico2008/pdf/Cap%C3%ADtulo%203.pdf>. (Consultado: agosto de 2009).

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA- DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE PLANEACIÓN, (2004). Anuario estadístico de Antioquia, 2004. En: <http://www.antioquia.gov.co/links/planeacion.html>. (Consultado: agosto de 2006).

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA-DIRECCIÓN SECCIONAL DE SALUD DE ANTIOQUIA, (2010). Eventos de salud pública: Nacimientos a 2009. En: <http://www.antioquia.gov.co/links/salud.html>. (Consultado: junio de 2010).

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA-DIRECCIÓN SECCIONAL DE SALUD DE ANTIOQUIA, (2009). Eventos de salud pública: Enfermedades transmitidas por vectores a 2008. En: <http://www.antioquia.gov.co/links/salud.html>. (Consultado: junio de 2009).

GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA-PLAN DEPARTAMENTAL DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL MEJORAMIENTO ALIMENTARIO Y NUTRICIONAL DE

- ANTIOQUIA-MANA, (2007). Alimentación y nutrición de la mujer gestante. Diagnóstico y lineamientos para la acción. En: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/mana.pdf>. (Consultado: mayo de 2010).
- GÓMEZ, Elizabeth; LÓPEZ, Egleé y ACHE, Alberto, (2009). Malaria y embarazo. Parroquia San Isidro, municipio Sifontes, estado Bolívar, Venezuela, años 2005-2006. En: Investigación Clínica. Zulia-Venezuela. Vol. 50, N° 4; p. 455-464.
- GONZÁLEZ, Rogelio *et al*, (2004). Curva nacional de distribución de peso al nacer según edad gestacional. Chile, 1993 a 2000. En: Revista Médica de Chile. Santiago. Vol. 132, N° 10; p. 1155-1165.
- GONZÁLEZ-COSSIO, Teresa *et al*, (1998). Longitud y peso al nacer: el papel de la nutrición maternal. En: Salud pública de México. Vol. 40, N° 2; p. 119-126.
- GOTO, Aya *et al*, (2005). Prevalence of and Factors Associated with Reproductive Tract Infections among Pregnant Women in Ten Communes in Nghe An Province, Vietnam. En: Journal of Epidemiology. Vol. 15, N° 5; p. 163-172.
- GREENWOOD, Brian *et al*, (2007). Malaria in pregnancy: priorities for research. En: THE LANCET Infectious Diseases. United States. Vol. 7, N° 2; p. 169-174.
- GWER, Samson; NEWTON, Charles R.J.C. y BERKLEY James A., (2007). Over-diagnosis and morbidity of severe malaria in African children: a guide for clinicians. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 77, Suppl 6; p. 6-13.
- HAMER, Davidson H. *et al*, (2009). Burden of malaria in pregnancy in Jharkhand State, India. En: Malaria Journal. England. Vol. 8:210.
- HEGGENHOUGEN, H. Kristian, *et al*, (2003). The behavioral and social aspects of malaria and its control. Serie TDR/STR/SEB WHO. Vol. 3:1.
- HERNÁNDEZ, Luis *et al*, (2001). Malaria y embarazo. En: Archivos del Hospital Vargas. Caracas. Vol. 43, N° 3-4; p. 219-222.
- HERNÁNDEZ, Mario, (2002). El debate sobre la ley 100 de 1993: Antes, durante y después. En: Franco S (Editor), La salud Pública hoy. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, p. 463-480.
- HINESTROZA-BLACION, Paula A. *et al* (2008). Modelos de atención de salud materna en Urabá. En: Castro-Mantilla, Ma.D., Camacho-Hübner, A.V., Vélez-álvarez, G.A. (editores). Cultura y salud en Urabá: retos para la reducción de la salud materna. Medellín: Gobernación de Antioquia-dirección Seccional de Salud de Antioquia, p. 85-108.
- HUERTA-ROMANO, José F. *et al* (1999). Manifestaciones clínicas y hematológicas de paludismo congénito. Revisión a propósito de un caso. En: Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. México. Vol. 47, N° 11; p.196-203.
- HVIID, Lars (2004). The immuno-epidemiology of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria: a variant surface antigen-specific perspective. En: Parasite immunology.

England. Vol. 26, N° 11-12; p. 477-486.

IDRO, Richard *et al*, (2006). Severe malaria in children in areas with low, moderate and high transmission intensity in Uganda. En: Tropical Medicine & International Health. Vol. 11, N° 1; p. 115-124.

IDOWU, Olufunmilayo A.; MAFIANA, Chiedu F. and SOTILOYE, Dapo, (2008). Rational birth home attendance and its implications for malaria control during pregnancy in Nigeria. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 102, N° 7; p. 679-684.

IKEAKO, Lawrence C.; ONAH, Hyacinth E. y ILOABACHIE, Gabriel C., (2006). Influence of formal maternal education on the use of maternity services in Enugu, Nigeria. En: Journal of Obstetrics & Gynaecology. Vol. 26, N° 1; p. 30-34.

INSTITUTO GEOGRÁFICO AGUSTIN CODAZZI, INSTITUTO PARA EL DESARROLLO DE ANTIOQUIA, (2007). Antioquia características geográficas. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 320 p.

JARAMILLO CEBALLOS, Luisa F., (2007). Elementos para el análisis de la población campesina en la zona centro de Urabá. El caso de la comunidades Puerto Girón y Zungo Arriba en Apartado y Casanova en Turbo. Trabajo de grado (Maestría en Desarrollo Rural). Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Estudios Ambientales y Rurales. Bogotá., 143 p.

JARUDE, Regina; TRINDADE, Ronald y TAVARES-NETO, José, (2003). Malária em Grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brasil). En: Revista Brasileira de Ginecologia y Obstetrícia. Rio de Janeiro. Vol. 25, N° 3; p. 139-154.

JAYAVANTH, Sanjay y PARK, Byoung C., (2007). Microrheologic dysfunctions in blood during malaria. En: Indian Journal of Experimental Biology. Vol. 45, N° 1; p. 111-120.

JELIN, Elizabeth (1994). Las familias en América Latina. Isis internacional. Ediciones de las mujeres N° 20. 23 p.

KALANDA, Boniface *et al*, (2009). Low birth weight and fetal anaemia as risk factors for infant morbidity in rural Malawi. En: Malawi Medical Journal. Vol. 21, N° 2; p. 69-74.

KALANDA, Boniface *et al*, (2006). Adverse birth outcomes in a malarious area. En: Epidemiology and Infection. Vol. 134, N° 3; p. 659-666.

KALILANI, Linda *et al*, (2010). The effect of timing and frequency of *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy on the risk of low birth weight and maternal anemia. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 104, N° 6; p. 416-422.

KAMWENDO, Deborah D. *et al*, (2002). *Plasmodium falciparum*: PCR detection and genotyping of isolates from peripheral, placental, and cord blood of pregnant Malawian women and their infants. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 96, N° 2; p. 145-149.



- KASSBERGER, Fabian *et al*, (2002). PCR typing of *Plasmodium falciparum* in matched peripheral, placental and umbilical cord blood. En: Parasitology Research. Vol. 88, N° 12; p. 1073-1079.
- KAYENTAO, Kassoum *et al*, (2007). Assessing malaria burden during pregnancy in Mali. En: Acta Tropica. Netherlands. Vol. 102, N° 2; p. 106-112.
- KAZEMBE, Lawrence N.; APPLETON, Christopher C. y KLEINSCHMIDT, Immo, (2007). Spatial analysis of the relationship between early childhood mortality and malaria endemicity in Malawi. En: Geospatial Health. Vol. 2, N° 1; p. 41-50.
- KENGEYA-KAYONDO, Jane F. *et al*, (1994). Recognition, treatment seeking behaviour and perception of cause of malaria among rural women in Uganda. En: Acta Tropica. Netherlands. Vol. 58, N° 3-4; p. 267-273.
- KHAN, Khalid S. *et al*, (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. En: THE LANCET. Vol. 367, N° 9516; p.1066-1074.
- KOCHAR, Dhanpat K. *et al*, (2009). Severe *Plasmodium vivax* malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 80, N° 2; p. 194-198.
- KOCHAR, Dhanpat K. *et al*, (2005). *Plasmodium vivax* Malaria. En: Emerging Infectious Diseases. Vol. 11, N° 1; p. 132-134.
- KONRADSEN, Flemming *et al*, (2003). Strong association between house characteristics and malaria vectors in Sri Lanka. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United Satate. Vol. 68, N° 2; p. 177-181.
- KUATE DEFO, Barthélémy (1997). Effects of socioeconomic disadvantage and women's status on women's health in Cameroon. En: Social Science & Medicine. England. Vol 44, N° 7; p. 1023-1042.
- LADIEA-ANDRADE, Simone *et al*, (2009). Age-dependent acquisition of protective immunity to malaria in riverine populations of the Amazon Basin of Brazil. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 80, N° 3; p. 452-459.
- LADNER, Joël *et al* (2002). HIV infection, malaria, and pregnancy: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 66, N° 1; p. 56-60.
- LAUNIALA, Annika y HONKASALO, Marja-Liisa, (2007). Ethnographic study of factors influencing compliance to intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy among Yao women in rural Malawi. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 101, N° 10; p. 980-989.
- LAUNIALA, Annika y KULMALA, Teija, (2006). The importance of understanding the local context: women's perceptions and knowledge concerning malaria in pregnancy in rural Malawi. En: Acta Tropica. Netherlands. Vol. 98, N° 2; p. 111-117.

LAWN, Joy E.; COUSENS, Simon y ZUPAN, Jelka, (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? THE LANCET. Vol. 365, N° 9462; p.891-900.

LEÓN, Alba L. *et al* (2006). Natalidad y fecundidad, Colombia, 2001. En: Revista Facultad Nacional de Salud Pública. Medellín. Vol 24, N° 2; p. 7-16.

LESKO, Catherine R.; ARGUIN, Paul M. y NEWMAN, Robert D., (2007). Congenital malaria in the United States: a review of cases from 1966 to 2005. En: Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. Vol. 161, N° 11; p. 1062-1067.

LIMA, Lucia H. y VIANA, Maria C., (2009). Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública. Río de Janeiro. Vol. 25, N° 3; p. 668-676.

LIN, Enmoore *et al*, (2010). Differential patterns of infection and disease with *P. falciparum* and *P. vivax* in young Papua New Guinean children. En: PLoS One. Vol. 5, N° 2:e9047.

LÓPEZ ANTUÑANO, Francisco J. y SCHMUNIS, Gabriel (1988): Diagnóstico de malaria. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 143 p.

LULE, Elizabeth *et al*, (2005). Achieving the Millennium Development Goal of Improving Maternal Health: Determinants, Interventions and Challenges. World Bank Discussion Paper, 2005. En: <http://www.worldbank.org/hnppublications>. (Consultado: marzo de 2010).

LUXEMBURGER, Christine *et al*, (2001). Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. En: American Journal of Epidemiology. Vol. 54, N° 5; p. 459-465.

LUXEMBURGER, Christine *et al*, (1997). The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 91, N° 3; p. 256-262.

LWANGA, Stephen K. y LEMESHOW, Stanley, (1991): Determinación del Tamaño Muestral en los Estudios Sanitarios. En: Manual Práctico. Geneva: World Health Organization; 80 p.

LWIN, Khin M. *et al*, (2008). Clinically uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with high schizontaemia: a case report. En: Malaria Journal. England. Vol. 7:57.

MACHUCA, Elsa, YACILA ZAMBRANO, María, (2002). Malaria en gestantes : complicaciones materno perinatales . C.s. "curamori" catacaos - Piura 1999. En: Revista Obstétrica Vallejana. Vol. 2, N° 2; p. 97-111.

MARQUES, Heloisa H. *et al* (1996). Malária congênita: descrição de casos e breve revisão da literatura. En: Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro. Vol. 72, N° 2; p. 103-105.

MÁRQUEZ-HERRERA, Rita J. y ZAVALETA-MERINO, Mariela, (2002). Frecuencia y complicaciones materno perinatales de la malaria gestacional por *Plasmodium falciparum* Hospital de Apoyo Jese Alfredo Mendoza Olavaria. Tumbes. Revista Obstétrica Vallejana. Vol. 2, N° 2;p. 112-122.

MARTÍNEZ-ESPINOSA, Flor E.; DANIEL-RIBEIRO, Cláudio T. y ALECRIM, Wilson D., (2004). Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase in the frequency of *Plasmodium falciparum* infections. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Vol. 99, N° 1; p. 19-21.

MARTÍNEZ LARA, R. *et al* (1983). Paludismo y embarazo: repercusión materno-fetal. En: *Revista Médica Dominicana*. Santo Domingo. Vol. 43, N° 1; p. 34-37.

MARTINEZ, Ludoviko F., (2006). Asi fue! : la consigna genocida del "quitate tu pa'meterme yo" en Colombia : documental acerca de la realidad histórica de Urabá 1990-2000. 2. Ed. Apartado: Ediciones Awia Yala, 180 p.

MATIJASEVICH, Alicia *et al*, (2009). Differentials and income-related inequalities in maternal depression during the first two years after childbirth: birth cohort studies from Brazil and the UK. En: *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. Vol. 5:12

MAVOUNGOU, Elie, (2006). Interactions between natural killer cells, cortisol and prolactin in malaria during pregnancy. En: *Clinical Medicine & Research*. Vol. 4, N° 1; p. 33-41.

MBONYE, Anthony K.; NEEMA, Stella and MAGNUSSEN, Pascal, (2006a). Treatment-seeking practices for malaria in pregnancy among rural women in Mukono district, Uganda. En: *Journal of Biosocial Science*. Chicago. Vol. 38, N° 2; p. 221-237.

MBONYE, Anthony K.; NEEMA, Stella and MAGNUSSEN, Pascal, (2006b). Malaria in pregnancy, risk perceptions and care seeking practices among adolescents in Mukono district Uganda. En: *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. England. Vol. 18, N° 4; p. 561-573.

MBONYE, Anthony K.; NEEMA, Stella and MAGNUSSEN, Pascal, (2006c) Perceptions on use of sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy and the policy implications for malaria control in Uganda. En: *Health Policy*. United State. Vol. 77, N° 3; p. 279-289.

MCCOMBIE, Susan C., (1996). Treatment seeking for malaria: a review of recent research. En: *Social Science & Medicine*. England. Vol. 43, N° 6; p. 933-945.

MCGREADY, Rose *et al*, (2004). The effects of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. En: *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. United State. Vol. 70, N° 4; p. 398-407.

MCGREGOR, Ian A., (1984). Epidemiology, malaria and pregnancy. En: *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. United State. Vol. 33, N° 4; p. 517-525.

MEIRA, Domingos A., (1989). infecção pelo *Plasmodium falciparum* e gravidez: relato de casos. En: *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Brasilia. Vol. 22, N° 2; p. 99-101.

MENENDEZ, Clara y MAYOR, Alfredo, (2007). Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. En: *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. Vol. 12, N° 3; p. 207-213.

MICHON, Pascal *et al*, (2006). The risk of malarial infection and disease in Papua New Guinean children. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 76, N° 6; p. 997-1008.

MNYIKA, Kagoma S.; KABALIMU, Titus K. and LUGOE, Wycliffe L., (1995). Perception and utilisation of malaria prophylaxis among pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania. En: East African Medical Journal. Kenya. Vol. 72, N° 7; p. 431-435.

MOUNT, Adele M. *et al*, (2004). Impairment of humoral immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy by HIV infection. En: THE LANCET. England. Vol. 363, N° 9424; p. 1860-1867.

MUBYAZI, Godfrey *et al*, (2005). Intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy: a qualitative study of knowledge, attitudes and practices of district health managers, antenatal care staff and pregnant women in Korogwe District, North-Eastern Tanzania. En: Malaria Journal. England. Vol. 4:31

MUELLER, Ivo *et al*, (2009). Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. En: THE LANCET Infectious Diseases. United States. Vol. 9, N° 9; p. 555-566.

MWANGOKA, Grace W.; KIMERA, Sharadhuli I. y MBOERA, Leonard E.G., (2008). Congenital *Plasmodium falciparum* infection in neonates in Muheza District, Tanzania. En: Malaria Journal. England. Vol. 7:117.

NEWMAN, Robert D. *et al*, (2003). Burden of malaria during pregnancy in areas of stable and unstable transmission in Ethiopia during a nonepidemic year. En: Journal of Infectious Disease. Vol. 187, N° 11; p.1765-1772.

NGANDA, Rhoida Y. *et al*, (2004). Knowledge of malaria influences the use of insecticide treated nets but not intermittent presumptive treatment by pregnant women in Tanzania. En: Malaria Journal. England. Vol. 3:42.

NNAJI, Gordon A.; IKECHEBELU Joseph y OKAFOR, Cristhian I., (2009). A comparison of the prevalence of malaria parasitaemia in pregnant and non pregnant women. En: Nigerian Journal of Medicine. Vol. 18 N° 3; p. 272-276.

NOOR, Abdisalan M. *et al*, (2007). Increasing coverage and decreasing inequity in insecticide-treated bed net use among rural Kenyan children. En: PLoS Medicine. United State. Vol. 8: e255.

NOSTEN, François *et al*, (2004). Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? En: Trends in Parasitology. Vol. 20, N° 9; p.425-432.

NOSTEN, François *et al*, (1999). Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. En: THE LANCET. Vol. 354, N° 9178; p. 546-549.

NWAGHA, Uchenna I. *et al*, (2009). Asymptomatic Plasmodium parasitaemia in pregnant Nigerian women: almost a decade after Roll Back Malaria. En: Transactions of the Royal

Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 103, N° 1; p. 16-20.

OFORI, Michael F. *et al*, (2009). Pregnancy-associated malaria in a rural community of Ghana. En: Ghana Medical Journal. Ghana. Vol. 43, N° 1; p. 13-18.

OKOKO, Brown J.; ENWERE, Godwin y OTA, Martin M.O. *et al*, (2003). The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. En: Acta tropica. Netherlands. Vol. 87, N° 2; p. 193-205.

OKONOFUA, Friday E. *et al*, (1992). Influence of socioeconomic factors on the treatment and prevention of malaria in pregnant and non-pregnant adolescent girls in Nigeria. En: The Journal of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 95, N° 5; p. 309-315.

OSORIO, Lyda; TODD, Jim y BRADLEY, David, (2004). Ausencia de malaria asintomática en escolares de Quibdo, Choco. En: Biomédica. Bogotá. Vol. 24, N° 1; p. 13-19.

OUMA, Peter *et al*, (2007). Malaria and anaemia among pregnant women at first antenatal clinic visit in Kisumu, western Kenya. En: Tropical Medicine & International Health. England. Vol. 12, N° 12; p. 1515-1523.

PADILLA, Armando; TIBURCIO, Hugo y APOLINARIO, Marlene. Gestación y malaria. En: Ginecología y Obstetricia. Perú. Vol. 43, N° 3; p. 239-243.

PAREKH, Falgunee K. *et al*, (2007). Prevalence and risk of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria among pregnant women living in the hypoendemic communities of the Peruvian Amazon. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 77, N° 3; p. 451-457.

PEARSON, Roy D. (2004). Malaria in Pregnancy: The "Cortisol" and "Prolactin" Hypotheses. En: Clinical Infectious Diseases. Vol. 39, N° 1; p.146-147.

PEARSON, Roy D. (2002). Chemokines, prolactin and parasite interactions. En: Trends in Parasitology. Vol. 18, N° 9; p. 386.

PENNA, Gerson *et al*, (2009). High incidence of diseases endemic to the Amazon region of Brazil, 2001-2006. En: Emerging Infectious Disease. Vol. 15, N° 4; p. 626-632.

PÉRTEGAS DÍAZ, Sonia y PITA FERNÁNDEZ, Salvador, (2003). Cálculo del poder estadístico de un estudio. En: Cuadernos de Atención Primaria. Vol. 10; p. 59-63.

PETTIFOR, Audrey *et al* (2008). Bed net ownership, use and perceptions among women seeking antenatal care in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo (DRC): opportunities for improved maternal and child health. En: BMC Public Health. England. Vol. 8:331.

PINHEIRO, Maria da Conceição N. *et al*, (1993). Avaliação das conseqüências da malária em gestantes procedentes de áreas endêmicas do Pará. XXXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. En: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol. 32, Supl. 1; p. 267.

- PINHEIRO, Maria da Conceição N. *et al* (2002). Malária durante a gestação e baixo peso ao nascer em áreas endêmicas da Amazônia En: Revista Paraense de Medicina. Rio de Janeiro. Vol. 16, Nº 1; p. 25-28.
- PIÑEROS, Juan G., (2010). Malaria y determinantes sociales de la salud: un nuevo marco heurístico desde la medicina social latinoamericana. En: Biomédica. Bogotá. Vol. 30, Nº 2; p. 178-187.
- PIÑEROS-JIMÉNEZ, Juan G., (2008a) Epidemiología de la malaria durante el embarazo. En: Médicas UIS. Bucaramanga. Vol. 21, Nº 3; p.142-157.
- PIÑEROS-JIMÉNEZ, Juan G. *et al*, (2008b). Reporte de cinco casos de malaria neonatal grave por *Plasmodium vivax* en Urabá, Colombia. Biomédica. Bogotá. Vol. 28, Nº 4; p. 471-479.
- PIÑEROS, Juan G., (2002a). Malaria congénita. En: Tópicos selectos de infectología. Editado por: Carmona-Fonseca, Jaime. Medellín: Universidad de Antioquia; 2002
- PIÑEROS, Juan G., BLAIR, Silvia, (2002b). Malaria y embarazo. En: Revista Infectio. Bogotá. Vol. 6, Nº 3; p.168-176.
- PIÑEROS, Juan G. *et al*, (2001a). Malaria grave en un hospital del del pacífico colombiano. En: Iqen Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Bogotá. Vol. 6, Nº 24; p. 361 – 366.
- PIÑEROS, Juan G. y PADILLA, Julio C., (2001b). Situación de la malaria en el pacífico nariñense 2001. Informe preliminar. En: Iqen-Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Bogotá. Vol. 6, Nº 18; p.269-273.
- PONG, Clinton K. *et al*, (2009). Influence of human chorionic gonadotropin (hCG) on in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. En: Malaria Journal. England. Vol. 8:101.
- PROFAMILIA, (2005). Salud Sexual y Reproductiva en Colombia: Encuesta nacional de demografía y salud, 2005. En: [http://www.profamilia.org.co/encuestas/index\\_ends.htm](http://www.profamilia.org.co/encuestas/index_ends.htm). (Consultado: mayo de 2010).
- PROGRAMA DE CONTROL ETV NECOCLI (2009). Casos de malaria por período epidemiológico, género, edad y vereda, 2000-2007. Hospital San Sebastián, Necolí. Antioquia.
- PROGRAMA DE CONTROL ETV TURBO (2009). Casos de malaria por período epidemiológico y por vereda, 1994-2008. Hospital Francisco Valderrama, Turbo, Antioquia.
- POESPOPRODJO, Jeanne R. *et al*, (2008). Adverse pregnancy outcomes in an area where multidrug-resistant *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections are endemic. En: Clinical Infectious Disease. Vol. 46, Nº 9; p. 1374-1381.
- QUEVEDO, Emilio y HERNÁNDEZ, Mario, (1994). La articulación del conocimiento básico biológico y social en la formación del profesional de la salud: Una mirada desde la historia. En: Lo biológico y lo social: su articulación en la formación del personal de salud. Autores varios. Organización Panamericana de la Salud. Washington; p. 13 - 34.

RENDÓN, Lisa; LANGER, Ana y HERNÁNDEZ Bernardo, (1995). Condiciones de vida de la mujer y mortalidad materna en América Latina. En: Revista Cubana de Salud Pública. La Habana. Vol. 21, N° 1; p. 22-31.

REPÚBLICA DE COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL, (2003). Política nacional de salud sexual y reproductiva. Bogotá: Ministerio de la Protección Social.

REPÚBLICA DE COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL, (2000). Guías de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. En: <http://www.pos.gov.co/Paginas/guiasdepromociondelasaludyprevenciondelaenfermedad.aspx>. (Consultado: Junio de 2009).

REPÚBLICA DE COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL, (1993). Ley 100 de 1993. En: <http://www.pos.gov.co/Documents/Archivos/Ley%20100%20de%201993.pdf>. (Consultado: Febrero de 2009).

RESTRÉPO M. Sandra L. *et al*, (2010). Evaluación del estado nutricional de mujeres gestantes que participaron de un programa de alimentación y nutrición. Revista Chilena de Nutrición. Santiago. Vol. 37, N° 1; p. 18-30.

RIAL, Marta *et al*, (2009). Malaria y Embarazo fisiopatología y manejo. Ginecología y Obstetricia Clínica. España. Vol. 10, N° 1; p. 157-164.

RIBERA, Joan M. *et al*, (2007) Malaria in pregnancy: what can the social sciences contribute? En: PLoS Medicine. United State. Vol. 4, N° 4; e92.

RODRÍGUEZ G., Maria de los Ángeles, MORALES S., Luis G., (1989). La malaria y su relación con aspectos socio- culturales. Cáceres, Antioquia, 1987. En: Boletín Epidemiológico de Antioquia. Medellín. Vol. 19, N° 3; p. 77-82.

RODRÍGUEZ MORALES, Alfonso J. *et al* (2006). Pregnancy outcomes associated with Plasmodium vivax malaria in northeastern Venezuela. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 74, N° 5; p. 755-757.

RODRÍGUEZ ULLOA, RIVERA JACINTO, Marco A., (2008). Características de vivienda como factores de riesgo para malaria en un area endémica del Perú. En: Salud UIS. Bucaramanga. Vol. 40; p. 197- 203.

ROGERSON, Stephen J. *et al* (2007). Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. En: THE LANCET Infectious Diseases. United States. Vol. 7, N° 2; p. 105-117.

ROJAS HIGUERA, Ricardo; LONDOÑO CARDONA, Juan G. y ARANGO GÓMEZ, Fernando (2006). Prácticas clínicas en el cuidado de gestantes y recién nacidos en algunos hospitales de Bogotá, Colombia. En: Revista de Salud Pública. Bogotá. Vol. 57, N° 3; p. 147-155.

ROMÁN SAAVEDRA, Álvaro, (2002). Conflictos sociales y formas de las familias colombianas. En: Revista Maguaré. Bogotá. Vol. 15-16; p. 39-66.

SARABIA, E. *et al*, (1996). Paludismo y embarazo. En: Medicina. Guayaquil. Vol. 2, N° 3; p. 129-132.

SCHANTZ-DUNN, Julianna y NOUR, Nawal M. (2009). Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. En: Reviews in Obstetrics & Gynecology. Vol. 2, N° 3; p. 186-192.

SCHULTZ, Linda J. *et al*, (1994) Malaria and childbearing women in Malawi: knowledge, attitudes and practices. En: Tropical Medicine and Parasitology. Germany. Vol. 45, N° 1; p. 65-69.

SERRIPIERRO, A. *et al* (1981) Malaria - transmissao congenita. Primeiro caso diagnosticado no Brasil. En: Boletim do Hospital Escola São Camilo e São Luís. Macapa. Vol. 13/14; 89-92.

SEVILLA CASAS, Elias, (1993). Human mobility and malaria risk in the Naya river basin of Colombia. En: Social Science & Medicine. England. Vol. 37, N° 9; p. 1155-1167.

SHAH, Nasra M., *et al*, (2000). Searching for socioeconomic risk factors in perinatal mortality in Kuwait: a case control study. Social Science & Medicine. England. Vol. 51, N° 4; p. 539-550.

SHARMA, Vinod P., (2009). Hidden burden of malaria in Indian women. En: Malaria Journal. England. Vol. 8:281.

SHULMAN, Caroline E. *et al* (2001). Screening for severe anaemia in pregnancy in Kenya, using pallor examination and self-reported morbidity. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol 95, N° 3; p. 250-255.

SILAMUT, Kamolrat *et al* (1999). A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. En: The American Journal of Pathology. United State. Vol. 155, N° 2; p. 395-410.

SILVA AYÇAGUER, Luis C. (1995). Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid. Ediciones Díaz de Santos S.A. 232 p.

SINGH, Neeru; SHUKLA, Manmohan M. y SHARMA, Vinod P. (1999). Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. En: Bulletin of the World Health Organization. Geneva. Vol. 77, N° 7; p. 567-572.

SNOW, Robert W. *et al*, (2005). The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. Nature. England. Vol. 434, N° 7030; p. 214-217.

STEKETEE, Richard W. (2003). Pregnancy, Nutrition and Parasitic Diseases. En: Journal of Nutrition. Vol. 133, N° 5 Suppl. 2; p. 1661S-1667S.

STEKETEE, Richard W. *et al* (2001). The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 64, Suppl. 1-2; p. 28-35.

STEKETEE, Richard W. *et al*, (1996a). The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. En. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 55, Suppl. 1; p. 2-7.



- STEKETEE, Richard W. *et al*, (1996b). Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit in a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 55, Suppl. 1; p. 17-23.
- STEPHENSON, Rob *et al*, (2006). Contextual influences on the use of health facilities for childbirth in Africa. En: American Journal of Public Health. United State. Vol. 96, N° 1; p. 84-93.
- STRANG-KARLSSON, Sonja *et al* (2010). Slower reaction times and impaired learning in young adults with birth weight <1500 g. En: Pediatrics. Vol. 125, N° 1; p. e74-e82.
- STRAUSS, Richard S. (2000). Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. En: JAMA. Vol. 283, N° 5; p.625-632.
- TAGBOR, Harry *et al* (2008). Malaria in pregnancy in an area of stable and intense transmission: is it asymptomatic? En: Tropical Medicine & International Health. Vol. 13, N° 8; p. 1016-1021.
- TJITRA, Emiliana *et al* (2008). Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. En: PLoS Medicine. United State. Vol. 5, N° 6: e128.
- TOBIAN, Aaron A. *et al* (2000). Frequent umbilical cord-blood and maternal-blood infections with *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, and *P. ovale* in Kenya. En: Journal of Infectious Diseases. Vol. 182, N° 2; p. 558-563.
- TOBÓN C., Alberto *et al* (2010). Orina oscura e ictericia como signos de peligro en malaria por *Plasmodium falciparum* en Colombia. En: Revista Cubana de Medicina Tropical. Ciudad de la Habana. Vol. 62, N° 1; p. 35-46.
- TOBÓN, Alberto (2009). Signos de Peligro en el paciente con malaria. En: Biomédica. Bogotá. Vol. 29, N° 4; p. 320-329.
- TOBÓN C., Alberto *et al* (2006a). Clínica de la malaria falciparum complicada: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). En: Iatreia. Medellín. Vol. 19, N° 4; p. 339-355.
- TOBÓN C., Alberto *et al* (2006b). Epidemiología Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum* Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo, Colombia, 2003. En: Revista Brasileira do Epidemiologia. Vol. 9, N° 3; p. 283-296.
- UNITED NATIONS, (2010). The Millennium Development Goals Report, 2010. En: <http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/MDG%20Report%202010%20En%20r15%20-low%20res%2020100615%20-.pdf>. (Consultado: Julio de 2010).
- URIBE DE HINCAPIÉ, María T.; ARAMBURO SIEGERT, Clara I. y JARAMILLO, Susana, (1992). Urabá: región o territorio. Medellín: Instituto de Estudios Regionales-INER: Cornare, 273 p.

VALECHA, Neena *et al* (2007). Congenital malaria with atypical presentation: a case report from low transmission area in India. En: Malaria Journal. England. Vol. 6:43.

VAN DILLEN, Jeroen *et al*, (2007). The use of audit to identify maternal mortality in different settings: is it just a difference between the rich and the poor? En: World Health & Population. Vol. 9, N° 1; p. 5-13.

VAN EIJK, Anna M. *et al*, (2007). Effect of haematinic supplementation and malaria prevention on maternal anaemia and malaria in western Kenya. En: Tropical Medicine & International Health. Vol 12, N° 3; p. 342-352.

VAN EIJK, Anna M. *et al*, (2003). HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. En: AIDS. England. Vol. 17, N° 4, p. 595-603.

VAN GEERTRUYDEN, Jean P. *et al*. (2005). Malaria infection among pregnant women attending antenatal clinics in six Rwandan districts. Tropical Medicine & International Health. Vol. 10, N° 7; p. 681-688.

VAN GEERTRUYDEN, Jean P. *et al*. (2004). The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 71, Suppl. 2; p. 35-40.

VÉLEZ-GÓMEZ, Maria del Pilar *et al* (2006). Prevalencia de bajo peso al nacer y factores maternos asociados: Unidad de atención y Protección Materno Infantil de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia. En: Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol. 57, N° 4; p. 264- 270.

VERHOEFF, Francine H. *et al* (2004). Post-neonatal infant mortality in Malawi: the importance of maternal health. En: Annals of Tropical Paediatric. Vol. 24, N° 2; p. 161-169.

VERHOEFF, Francine H. *et al* (1999). Malaria in pregnancy and its consequences for the infant in rural Malawi. En: Annals of Tropical Medicine and Parasitology. Vol. 93, Suppl. 1; p. S25-33.

VITTOR, Amy Y. *et al*, (2009). Linking deforestation to malaria in the Amazon: characterization of the breeding habitat of the principal malaria vector, *Anopheles darlingi*. En: The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. United State. Vol. 81, N° 1; p. 5-12.

VLASSOFF, Carol y BONILLA, Elssy, (1994). Gender-related differences in the impact of tropical diseases on women: what to we know? En: Journal of Biosocial Science. Vol. 26, N° 1; p. 37-53.

WATSON-JONES, Deborah *et al* (2007). Adverse birth outcomes in United Republic of Tanzania - impact and prevention of maternal risk factors. En: Bulletin of the World Health Organization. Geneva. Vol. 85, N° 1; p. 9-18.

WEISS, Greta E. *et al*, (2010). The *Plasmodium falciparum*-specific human memory B cell compartment expands gradually with repeated malaria infections. En: PLoS Pathogens. Vol. 6:5. e1000912.

- WICKRAMASURIYA, G.A.W. (1937). Clinical features of malaria in pregnancy. En: Wickramasuriya GAW, ed. Malaria and ankylostomiasis in the pregnant woman. London. Oxford University Press; p. 1-90.
- WILLIAMS, Ronald L. *et al* (1982). Fetal growth and perinatal viability in California. En: Obstetrics and Gynecology. Vol. 59, N° 5; p. 624-632.
- WINCH, Peter J. *et al*, (1996). Local terminology for febrile illnesses in Bagamoyo District, Tanzania and its impact on the design of a community-based malaria control programme. En: Social Science & Medicine. England. Vol. 42, N° 7; p.1057-1067.
- WIWANITKIT, Viroj, (2006). Congenital malaria in Thailand, an appraisal of previous cases. En: Pediatrics International. Vol. 48, N° 6; p. 562-565.
- WORLD BANK, (2000). World Development Report 2000/2001. Attacking poverty. World Bank. New York: Oxford University Press, 337 p.
- WORLD BANK, (1996). Poverty assessments: a progress review. World Bank. Washington DC; 35 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (2009). World malaria report 2009. En: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563901_eng.pdf). (Consultado: junio de 2010).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (2007). Maternal mortality in 2005 : estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. WHO press. Geneva, 40 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (2002) Growing in confidence : programming for adolescent health and development : lessons from eight countries. WHO press. Geneva; 36 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (2000). Severe falciparum malaria. En: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. England. Vol. 94, Suppl 1, s1/2 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (1996). A manual for community health workers. En: WHO press. Geneva; 46 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. En: WHO Technical Report Series 854. Geneva.
- WORT, Ulrika U. *et al*, (2006). The impact of endemic and epidemic malaria on the risk of stillbirth in two areas of Tanzania with different malaria transmission patterns. En: Malaria Journal. England. Vol. 5:89.
- WORRALL, Eve; BASU, Suprotik and HANSON, Kara, (2005). Is malaria a disease of poverty? A review of the literature. En: Tropical Medicine and International Health. England. Vol. 10, N° 10; p. 1047-1059.

