

Paludismo y gestación

Antonio Payà
Ramón Carreras

Servicio
de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
IMAS
Universitat Autònoma
de Barcelona

Resumen

El paludismo o malaria no es una enfermedad "nueva" en nuestro medio, tal y como podría parecer a aquellos que no han conocido épocas pasadas o que no están en contacto con personas procedentes de países endémicos. En estos momentos, debido a los viajes a países exóticos y al aumento de la inmigración, estamos asistiendo a un aumento en el número de casos de esta enfermedad. Estos casos importados son controlados por los Servicios de Enfermedades Infecciosas de los diferentes centros, pero no debemos olvidar que en una gran parte de ellos se trata de gente joven (inmigrantes, viajeros), muchos de ellos mujeres y por lo tanto en edad reproductiva, de ahí que en este último caso podamos estar frente a una persona gestante afectada de malaria. En la siguiente revisión intentaremos realizar una puesta al día de la patología obstétrica que puede conllevar la infección por el *plasmodium*, para lo cual debemos conocer en primer lugar al agente, su mecanismo fisiopatológico, su diagnóstico, su tratamiento y su prevención durante la gestación.

Palabras clave: Gestación. Malaria. Profilaxis. Tratamiento.

Summary

Malaria is not a "new" disease in our environment, as it could seem to those who haven't known past age or aren't in contact with endemic countries population. In our times, due to exotic countries travelling and immigration growing, we assist to an increasing number of cases of this illness. These imported cases are controlled by Infectious Diseases Services of different health centres, but we cannot forget that in a big part of them we talk about young people (immigrant, travellers), most of them women and, subsequently, in reproductive age, there in this last case we can be in front of a pregnant woman affected by malaria. In the following revision we'll try to do an up to date of the obstetric pathology due by the infection by *Plasmodium*, for what we first should know the agent, its physiopathologic mechanism, its diagnose, its treatment and prevention during pregnancy.

Key words: Pregnancy. Malaria. Prophylaxis. Treatment.

Introducción

El paludismo o malaria, es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo actual, no sólo por la elevada mortalidad que provoca en las zonas endémicas, si no por el aumento de casos fuera de las citadas zonas, debido a los amplios movimientos demográficos que se producen en la actualidad (turismo, migración, etc).

La malaria no es una enfermedad desconocida en nuestro país, pues entre 1900 y 1906 provocó el fallecimiento de 23.075 personas. En esa época, la malaria estaba extendida por toda la Península e incluso hubo casos en la Cornisa Cantábrica, al contrario de lo que se pensaba tradicionalmente, pues se venía considerando que sólo las zonas mediterráneas eran los focos principales y únicos de *plasmodium*, siendo endémicas algunas de esas zonas (arrozales valencianos, murcianos, marismas, etc), Solamente el descubrimiento de la quinina, ayudó a combatir la enfermedad y a que llegara un momento en que se la considerara como una enfermedad importada, e incluso se la engloba dentro del grupo de enfermedades "tropicales".

En los hospitales de nuestro país, debido al aumento de la inmigración, ya no es extraño encontrar pacientes procedentes de aquellos países donde la malaria es endémica, que acuden a nuestros centros para el tratamiento de su enfermedad, la mayoría de las veces ya diagnosticada previamente a su ingreso. El problema surge en casos especiales como puede ser la gestación. Muchas de las pacientes a las que hacíamos referencia llegan a nuestro país afectadas de paludismo y en el curso de una gestación iniciada en su lugar de origen, la mayoría sin tratamiento y sin un control prenatal adecuado. Otro problema es la escasa frecuencia de aparición de esta enfermedad en nuestro ámbito hasta este momento, lo cual provoca un cierto desconocimiento de la fisiopatología, de sus efectos

Correspondencia:
Antonio Payà
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Passeig Marítim 25-29
08003 Barcelona

durante la gestación y de las distintas pautas de tratamiento.

Más del 40% de los nacimientos que se producen en el mundo tienen lugar en zonas endémicas de *plasmodium*¹. La gestación parece ser un estado con una mayor susceptibilidad a la acción del *plasmodium*² que en el resto de los adultos, provocando una amplia gama de efectos adversos en el binomio materno-fetal que gravan el resultado perinatal. Entre estos efectos destacan la anemia materna, el parto pretérmino (PP), el bajo peso al nacimiento y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)³. En áreas de África, donde la transmisión del paludismo es estable, se ha estimado que la infección por durante la gestación provoca entre 75000 y 200000 muertes de niños cada año³.

Ciclo vital del *plasmodium*

El *Plasmodium*, tiene un ciclo vital que se completa entre un insecto como vector y un mamífero cómo huésped. Las especies de *Plasmodium*, con la excepción de *P. Malariae* (qué puede afectar a los primates superiores), son exclusivamente parásitos del hombre. El mosquito siempre es el vector, y siempre es un mosquito del género *Anopheles*, aunque, dentro de las 380 especies de este mosquito, sólo 60 pueden transmitir la malaria y sólo mosquitos hembras son los responsables de la transmisión.

Los mosquitos inyectan los parásitos en estadio de esporozoito en la epidermis y en menor porcentaje de casos directamente en el torrente sanguíneo; desde allí los esporozoitos viajan hasta el hígado, donde permanecen de 9 a 16 días. Existen evidencias de que los esporozoitos atraviesan varios hepatocitos antes de la invasión y el posterior desarrollo parasitario⁴. Dentro del hepatocito, los esporozoitos producirán decenas de miles de merozoitos, los cuales invadirán a los eritrocitos que se liberen desde el hígado. La enfermedad se inicia con la multiplicación asexual de los parásitos dentro de los hematíes. El ciclo asexual tiene una duración variable según el tipo de *plasmodium*. Así en el *P. Falciparum* es de 36-48 horas, en el *P. Vivax* y en el *P. Ovale* de 48 horas y de 72 horas para el *P. Malariae*. Tras un ciclo en el interior de los hematíes, el *plasmodium* producirá 20 merozoitos por cada parásito maduro y cada uno de estos merozoitos podrá invadir otros eritrocitos. Una pequeña proporción de parásitos asexuales se convertirán en gametocitos, esenciales para la transmisión de la infección a otros individuos

después del ciclo dentro de la hembra del mosquito, pero éstos son incapaces de producir la enfermedad. La producción de los gametocitos es diferente en los dos principales tipos de *plasmodium*. En el *Vivax* se desarrollan antes del inicio de los síntomas, de ahí que la transmisión pueda producirse antes del diagnóstico de la enfermedad, en cambio en el *Falciparum*, la conversión a gametocitos se produce mucho más tarde, tras la aparición de la sintomatología.

Tanto el *Falciparum* como el *Vivax* provocarán anemia severa, pero sólo el *Falciparum* causa complicaciones más graves, como la malaria cerebral, y otras como hipoglicemia, acidosis metabólica y distress respiratorio. Ciertas diferencias en la biología de los diferentes tipos de parásitos explicarían parcialmente las diferencias en los distintos patrones de la enfermedad. En primer lugar el *Falciparum* puede invadir un gran porcentaje de hematíes, mientras que el *Vivax* se limita a los reticulocitos. Una segunda diferencia es la sorprendente variedad en las posibles formas o vías de invasión del *Falciparum* comparado con el *Vivax*, pues este último sólo invadirá a aquellas células que contengan el antígeno Duffy, es decir a aquellos hematíes Duffy positivos⁵, de ahí que en el oeste de África, donde la inmensa mayoría de la población son Duffy negativos, el *Plasmodium Vivax* haya prácticamente desaparecido. Una diferencia importante entre el *P. Falciparum* y los otros tipos de *plasmodium* es la capacidad que tiene de modificar la superficie de los hematíes para poder adherirse al endotelio. Como resultado de ello sólo encontraremos circulantes en sangre periférica, formas en anillo de *Falciparum*⁶. La superficie del hematíe infestado por *Falciparum* se encuentra recubierta por unas excrescencias o protuberancias en la membrana que favorecen su adherencia. Esta adherencia protege al parásito de la destrucción, así aquellos hematíes parasitados sin estas modificaciones de membrana, serán rápidamente eliminados en el bazo⁷. En algunos casos de hemoglobinopatías o de defectos enzimáticos de los hematíes, éstos son menos susceptibles frente a la infección por *Plasmodium*, como en el caso de la hemoglobina S, cuyos portadores adquieren fácilmente al *Falciparum* pero las manifestaciones de la enfermedad son atenuadas, probablemente porque el parásito tiene dificultad en dividirse dentro de un hematíe alterado.

La inmunidad frente a la malaria va adquiriéndose tras las diferentes exposiciones al parásito. En áreas endémicas, en un periodo de 5 a 10 años se desarrolla una inmunidad parcial, que significa que los parásitos estarán presentes de forma intermitente en la sangre periférica de estos sujetos "semi-inmunes".

Tanto la inmunidad humoral como celular estarán involucradas en la respuesta frente a la infección por *plasmodium*. La producción de anticuerpos y la respuesta inflamatoria en general, protegen contra las diferentes fases asexuales sanguíneas del *plasmodium*. Esta protección está mediada a través de una serie de citoquinas entre las que destacan: α -TNF, Interferon- γ y por la liberación de mediadores como el óxido nítrico. Clark y Cowden postulan que estas sustancias, especialmente el óxido nítrico, pueden ser los factores que producen parte de la sintomatología de la enfermedad⁸, pues estarían involucrados en la supresión de la médula ósea y en la malaria cerebral, aunque todavía no existen datos que apoyen estas afirmaciones, debido a la falta de un modelo animal adecuado.

Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones producidas por el paludismo varían, desde las formas agudas (crisis), al desarrollo de la forma crónica. La forma aguda se produce en individuos no inmunes, por ejemplo en viajeros a zonas endémicas o en niños, siendo particularmente virulenta y conllevando la mayor morbimortalidad. Esta forma aguda se caracteriza por un cuadro de fiebre y escalofríos, asociado frecuentemente a cefalea y mialgias. Los episodios febriles se van sucediendo de forma periódica, transcurriendo entre ellos el tiempo que dura el ciclo asexual del *plasmodium*. Entre estos episodios el paciente suele estar asinto-

mático. Otras manifestaciones inespecíficas que pueden presentarse son: malestar general, tos seca, dolor abdominal, náusea, anorexia, vómitos. A la exploración podemos objetivar taquicardia, hepatoesplenomegalia (frecuente en la infestación por *P. Vivax* y *P. Ovale*), e ictericia.

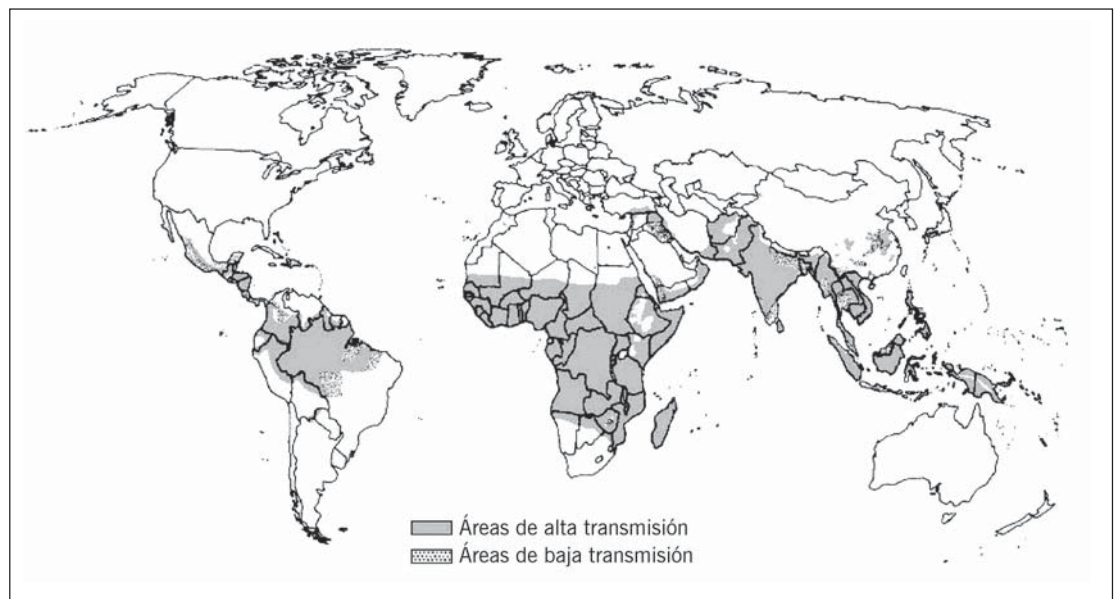
En la forma crónica, de las formas no tratadas de *Vivax*, *Ovale* y *Malariae*, la fiebre y el resto de síntomas van apaciguándose después de varias semanas. Meses o años después de la exposición, las formas durmientes del parásito (hipnozoitos) pueden emerger desde el hígado y producir nuevas crisis. En los casos de *P. Falciparum* (las formas más severas), en individuos no inmunes, pueden producirse graves complicaciones como edema agudo de pulmón, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, etc. Sin embargo, en estos casos, una vez eliminados de sangre periférica no vuelven a emerger.

La identificación del *Plasmodium* en un frotis de sangre periférica o en la "gota gruesa" es el diagnóstico de certeza. Para la identificación de la especie es preferible la fijación con metanol y la tinción con Giemsa. El nivel más alto de parasitemia se alcanza varias horas después de una crisis febril, por lo que serán necesarias muestras seriadas para localizar el parásito.

Paludismo y resultado perinatal

El impacto del paludismo en el resultado perinatal varía dependiendo de una serie de factores fundamenta-

Figura 1.
Distribución de las áreas endémicas (alta y baja transmisión)



les: en primer lugar del *tipo de plasmodium*, pues es el *Falciparum* el que provoca cuadros más graves; en segundo lugar de la *paridad*, dado que tras las diferentes gestaciones los efectos deletéreos van disminuyendo, y por último del *estado inmune* de la gestante, ya que si la inmunidad es alta frente al *plasmodium* los efectos serán más leves. Estos tres factores suelen converger en uno, el *área geográfica* de donde provenga la gestante (Figura 1). Así podemos distinguir dos áreas diferenciadas: de alta y baja transmisión, en esta última, la malaria duplica el riesgo de anemia de moderada a severa, triplica el riesgo de parto pretérmino y cuadruplica el de bajo peso al nacer⁹⁻¹².

La presentación clínica y las complicaciones del paludismo durante la gestación son distintas según nos encontremos en áreas de alta o baja transmisión. La explicación a este fenómeno la encontramos en las diferencias entre la inmunidad de las gestantes en las dos áreas. Por ejemplo, la mayoría de las mujeres africanas vive en áreas de alta transmisión y sólo un 18% viven en zonas de baja transmisión, así pues existirán gestantes con una alta inmunidad (áreas de alta transmisión) y otras con una inmunidad menor frente al *plasmodium* (áreas de baja transmisión).

Las mujeres que se encuentran en *áreas de alta transmisión* tendrán un mayor riesgo de contraer paludismo durante su primer embarazo y de que este conlleve un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación, pero la posibilidad de que se produzcan dichas complicaciones perinatales disminuirá en los sucesivos embarazos. En mujeres primigrávidas que viven en áreas endémicas, la malaria placentaria se produce entre el 16% al 63% del total de las infecciones maternas. En las multigrávidas, este porcentaje se reduce entre el 12 al 33%¹.

Estudios realizados en áreas de alta transmisión entre los años ochenta y noventa, mostraron como el paludismo apenas causaba mortalidad en mujeres embarazadas que vivían en esas áreas. Sin embargo, éstas tenían niveles de parasitemia más altos al ser comparados con los de mujeres de grupo etario similar no embarazadas. La parasitemia va disminuyendo con el número creciente de embarazos pero alcanza su máximo en el segundo trimestre de cualquier embarazo. Debe enfatizarse que la malaria en el embarazo es una situación muy común en áreas de alta transmisión, por lo que ésta podrá influir a su vez en otras patologías subyacentes de la gestación. Además, la parasitemia asintomática, como entidad clínica, no es desconocida entre mujeres embarazadas que viven en áreas de alta transmisión, así, durante un embarazo pueden producirse varias "crisis silenciosas" de malaria.

La repercusión perinatal del paludismo en estas áreas es la de una mayor prevalencia de recién nacidos de bajo peso, los cuales tendrán a su vez, una mayor morbimortalidad neonatal. La reducción del peso fetal es usualmente más marcada en primíparas² pero puede producirse también en el segundo y tercer embarazo en áreas de baja transmisión. En un estudio llevado a cabo en Tailandia mostraron como la infección durante la gestación por *Plasmodium Vivax* reducía el peso fetal¹³. En la mayoría de estudios diseñados para investigar la relación entre el paludismo durante la gestación y bajo peso al nacer, intervienen numerosas variables que pueden, potencialmente, interferir en dicha relación, como por ejemplo, el estado socioeconómico, la nutrición materna o el consumo de tabaco. Sin embargo, una serie de estudios controlados y randomizados sobre medidas preventivas antipalúdicas han confirmado este efecto causal, pues tras su aplicación se aprecian aumentos significativos del peso fetal¹⁴⁻¹⁶.

En *áreas de baja transmisión*, el cuadro que dibuja la malaria durante la gestación es dramáticamente distinto (Figura 2). La malaria severa es una presentación común en gestantes que viven en estas zonas. La mortalidad materna y neonatal es a menudo inaceptablemente alta, produciéndose un aumento del parto pretérmino y los neonatos están afectados de retrasos de crecimiento más importantes. El fenómeno de la "malaria silenciosa" también lo encontramos en estas áreas, pero en mucha menor frecuencia.

Las manifestaciones clínicas que pueden presentar estas gestantes son (Tabla 1): anemia, hipoglicemia, acidosis láctica, edema pulmonar, parto prematuro,

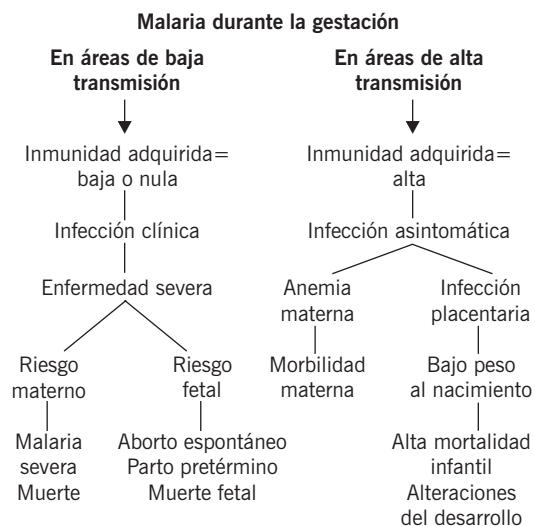


Figura 2. Clínica y repercusión perinatal según zona palúdica

Tabla 1.
Clínica palúdica durante la gestación, según área de transmisión

Manifestaciones clínicas del paludismo durante la gestación		
	Áreas de alta transmisión	Áreas de baja transmisión
Hipoglicemia	-	++
Anemia severa	+++	+++
Edema pulmonary	-	++
Insuficiencia renal aguda	-	++
Hiperpirexia	+	+++
Malaria placentaria	+++	+++
RN bajo peso	+++	+++
Abortos/Mortalidad anteparto	-	+++
Malaria congénital	-	+++

(-) infrecuente; (+) frecuente

y pérdida del bienestar fetal. Todo ello provoca un extraordinario aumento de la morbimortalidad materna y fetal durante las crisis. Todas estas manifestaciones son más comunes durante la primera gestación y disminuyen ligeramente a medida que aumenta el número de gestaciones, al igual como ocurre en las gestantes que habitan en zonas de estable o alta transmisión.

La anemia materna es uno de los procesos más frecuentes e importantes producidos por el *plasmodium* en la gestante, y por sí solo es capaz de generar disminución del peso al nacimiento, por lo que es difícil distinguir el efecto ejercido por la anemia del producido por la acción directa del *plasmodium*. Sin embargo, en un estudio realizado en Nueva Guinea (área de alta transmisión) concluyen que en áreas endémicas el factor de riesgo más importante para la reducción del peso al nacimiento es la propia infección más que la anemia que ésta pueda producir¹⁷.

Tanto el *Plasmodium Falciparum* como el *Vivax* fueron asociados con la aparición de bajo peso al nacer, pero no con el aumento de partos prematuros. El parto pretérmino suele estar asociado a malaria sintomática y más frecuentemente a malaria severa, lo cual es más frecuente en áreas de baja transmisión, donde la inmunidad es baja¹⁸. En estudios más recientes, parece ser que las consecuencias para el recién nacido dependen más del momento de la infección que del área geográfica donde nos encontremos, así la presencia del *plasmodium* en sangre periférica en el periodo antenatal se asoció con retraso del crecimiento intrauterino, mientras que la parasitemia a nivel de cordón umbilical, lo que reflejaba infección activa, estuvo relacionada con una mayor incidencia de parto pretérmino^{19,20}.

El paludismo durante la gestación no ha sido asociado directamente con un incremento de la mortalidad infantil, en cambio la anemia materna severa sí que

se ha relacionado con una mayor mortalidad perinatal²¹ y postnatal^{22,23}. Sin embargo, y dado que la presencia de bajo peso al nacer es el principal determinante de la mortalidad infantil²⁴, se ha asumido que el paludismo y la anemia durante la gestación aumentan de forma indirecta la mortalidad infantil a través de la disminución del peso fetal al nacimiento. En un reciente estudio realizado en un área de baja transmisión, la malaria fue la responsable del 20% de los bajos pesos al nacimiento, y estos niños presentaron un mayor riesgo de muerte durante el periodo neonatal. El principal factor de riesgo de mortalidad neonatal en esa comunidad fue el parto prematuro y sólo una pequeña proporción del mismo fue atribuible a la malaria. Estos hechos indican que la prevención del paludismo en esa área influirá en la reducción de la mortalidad infantil a través de la reducción del bajo peso al nacer, pero no en la disminución de la incidencia de parto prematuro²⁵, el cual estaría más relacionado con la aparición de crisis cercanas al término de la gestación y sobre todo en áreas de baja transmisión.

Considerando que la mortalidad perinatal es un importante indicador de la calidad en el cuidado prenatal y del desarrollo socioeconómico del país estudiado, se realizó un metaanálisis para conocer la media de mortalidad perinatal atribuible al paludismo desde los años 1948 al 2002, limitando los países integrantes del análisis según su índice de crecimiento (entre 500 y 800). En esta categoría, la mortalidad perinatal fue significativamente mayor en los países endémicos (50.5/1,000, 95% IC = 35.5-65.5) que en los no endémicos (30.0/1,000, 95% IC = 25.7-34.3)²⁶.

Tratamiento y conducta durante la gestación

(http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/malaria/hcp_malaria_pregnant.htm)

Profilaxis

Actualmente y según las recomendaciones del Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), es aconsejable posponer los viajes hasta después del parto; en el caso de que esto no sea posible debe administrarse profilaxis antimalárica y evitar las picaduras de mosquito mediante repelentes, así reducidos, aunque no eliminamos, el riesgo de desarrollar la enfermedad. La experiencia actual con fármacos como la cloroquina o la mefloquina durante la

gestación es limitada, aunque parece ser segura su utilización incluso durante el primer trimestre. La profilaxis debe iniciarse una semana antes del inicio del viaje, administrarse con una periodicidad semanal y finalizar tras cuatro semanas después del viaje de vuelta, intentando realizar un cumplimiento exhaustivo. El tipo de antimalárico dependerá de la zona hacia donde se viaje. Aquellas gestantes que viajen a zonas de alto riesgo de paludismo de América del Sur, África, India, Asia y el Pacífico Sur, deberán utilizar *Mefloquina* a dosis de 250 mgr/semana, sobre la que no se ha demostrado riesgos para el feto a lo largo de todo el embarazo²⁷. Si el desplazamiento incluye áreas de riesgo de Méjico, Haití, República Dominicana, algunos países de América central, el Oriente Medio y Europa Oriental, el antipalúdico de elección será la *Cloroquina* (500 mgr/semana) o el *Sulfato de Hidroxicloroquina* (400 mgr/semana), los cuales han demostrado su ausencia de toxicidad fetal²⁷. La *Doxiciclina*, usada como profilaxis, está contraindicada en el embarazo. En el supuesto que la mujer esté realizando lactancia materna, el fármaco puede excretarse parcialmente por la leche, pero no es perjudicial para el lactante, aunque tampoco lo protege frente a la infección, debiendo éste seguir la profilaxis adecuada para su edad.

En las gestantes y niños que habitan en las zonas endémicas, la quimioprofilaxis es altamente efectiva para reducir la morbilidad por paludismo, pero afecta al desarrollo de la inmunidad natural adquirida. El tratamiento preventivo intermitente, a dosis completas y a unos intervalos definidos, utilizando la sulfadiacina y la pirimetamina en dos dosis, tiene el potencial de proveer efectos benéficos a este tipo de pacientes, siendo un prometedor acercamiento al control de la malaria en estas zonas^{28,29}. La utilización de *sulfadiacina* y *pirimetamina* se ha asociado a una mayor incidencia de anomalías fetales al compararlas con las observadas en las pacientes tratadas con mefloquina, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, incluso respecto a la población general²⁷.

Existe cierta discusión sobre si el tratamiento precoz de la parasitemia periférica durante la gestación, limita la afectación placentaria y reduce la presentación del bajo peso al nacimiento. Autores como Mc Gready postulan que aunque el tratamiento preventivo intermitente reduce la afectación placentaria, no altera la frecuencia de aparición de bajo peso al nacer, dado que éste sería producido fundamentalmente por la infección aguda, más que por los cambios irreversibles que puedan acaecer en la placenta³⁰. Sin embargo, Van Eijk y colaboradores certifican como este tipo de tratamiento reduce la afectación placentaria y la incidencia de bajo peso³¹.

Tratamiento de las crisis

Dependerá fundamentalmente del tipo de *Plasmodium* al que nos enfrentemos (*falciparum*, *ovale*, malaria, etc.), y de la zona de origen de la infección.

En caso de pacientes infectados provenientes de zonas cloroquina-sensibles (Haití, República Dominicana, América central al oeste del canal de Panamá, Egipto y parte del Oriente Medio) el tratamiento de elección es la *Cloroquina*. Si la zona de donde proviene la gestante es Cloroquina-resistente, el tratamiento será *Sulfato de Quinina*, a pesar de su potencial toxicidad fetal, seguido por *Fansidar* (Sulfadoxina + Pirimetamina). Estas pautas están sujetas a variaciones, debido a la sensibilidad frente a los antimaláricos en las distintas zonas geográficas.

Bibliografía

1. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol* 1997;24(1):1-21.
2. Menendez C. Malaria during pregnancy: A priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995; 11(5):178-83.
3. Steketee RW, et al. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(1-2 Suppl):28-35.
4. Mota MM, et al. Migration of Plasmodium sporozoites through cells before infection. *Science* 2001;291 (5501):141-4.
5. Miller LH, et al. The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med* 1976;295(6):302-4.
6. Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren M. Molecular aspects of severe malaria. *Clin Microbiol Rev* 2000. 13(3):439-50.
7. Langreth SG, Peterson E. Pathogenicity, stability, and immunogenicity of a knobless clone of Plasmodium falciparum in Colombian owl monkeys. *Infect Immun* 1985;47(3):760-6.
8. Clark IA, Cowden WB. Why is the pathology of falciparum worse than that of vivax malaria? *Parasitol Today* 1999;15(11):458-61.
9. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)* 2003;16(2):230.
10. Guyatt HL, RW. Snow, Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95(6):569-76.
11. Shulman CE, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health* 2001;6(10): 770-8.

12. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94 Suppl 1:S1-90.
13. Nosten F, *et al.* Effects of Plasmodium vivax malaria in pregnancy. *Lancet* 1999;354(9178):546-9.
14. Menendez C, *et al.* Malaria chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae. *J Trop Med Hyg* 1994;97(4):244-8.
15. Greenwood BM, *et al.* The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83(5):589-94.
16. Cot M, *et al.* Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy: results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53(6):581-5.
17. Brabin B, Piper C. Anaemia- and malaria-attributable low birthweight in two populations in Papua New Guinea. *Ann Hum Biol* 1997;24(6):547-55.
18. Luxemburger C, *et al.* The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(3):256-62.
19. Sullivan AD, *et al.* Malaria infection during pregnancy: intrauterine growth retardation and preterm delivery in Malawi. *J Infect Dis* 1999;179(6):1580-3.
20. Steketee RW, *et al.* The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55(1 Suppl):33-41.
21. Brabin BJ, *et al.* Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* 1990;84(1):11-24.
22. Nosten F, *et al.* Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994;169(3):595-603.
23. Dolan G, *et al.* Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87(6):620-6.
24. Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr* 1998;52 Suppl 1:S34-41; discussion S41-2.
25. Luxemburger C, *et al.* Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. *Am J Epidemiol* 2001;154(5):459-65.
26. van Geertruyden JP, *et al.* The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(2 Suppl):35-40.
27. Phillips-Howard PA, *et al.* Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998;5(3):121-6.
28. van Eijk AM, *et al.* Implementation of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in Kisumu, western Kenya. *Trop Med Int Health* 2004;9(5):630-7.
29. Greenwood B. The use of anti-malarial drugs to prevent malaria in the population of malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(1):1-7.
30. McGready R, *et al.* The effects of Plasmodium falciparum and P. vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(4):398-407.
31. van Eijk AM, *et al.* Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health* 2004;9(3):351-60.