



UNAP



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**ESTUDIO TRANSVERSAL DE INFECCIÓN POR MALARIA
VIVAX EN GESTANTES EN LA AMAZONÍA PERUANA
DURANTE LOS MESES DE JUNIO - AGOSTO DEL 2021**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN MEDICINA HUMANA VÍA RESIDENTADO
MÉDICO CON MENCIÓN EN **MEDICINA DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y TROPICALES.****

PRESENTADO POR:

MARTIN ANTONIO GOMEZ BERGYER

ASESOR:

M.C. EDGAR ANTONIO RAMÍREZ GARCÍA, Esp.

IQUITOS, PERÚ

2022



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
'Rafael Donayre Rojas'
UNIDAD DE POSGRADO



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN N° 004 -UPG-FMH-UNAP-2022

En la ciudad de Iquitos, en Dirección Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana, a los 28 días del mes de abril del año 2022; a horas 11:00, se dio inicio a la Ejecución del Proyecto de investigación Titulado: **"ESTUDIO TRANSVERSAL DE INFECCIÓN POR MALARIA VIVAX EN GESTANTES EN LA AMAZONIA PERUANA DURANTE LOS MESES DE JUNIO - AGOSTO DEL 2021"**; con Resolución Decanal N° 351-2021-FMH-UNAP, del 06 de diciembre del 2021; Presentado por el Médico Cirujano **MARTIN ANTONIO GOMEZ BERGYER** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales** de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 222-2021-FMH-UNAP, del 06 de julio del 2021, está integrado por:


| | |
|---|------------|
| Mg. SP. Wilfredo Martín Casapia Morales | Presidente |
| MC. César Enrique Medina García | Miembro |
| MC. Juan Raúl Seminario Vilca | Miembro |

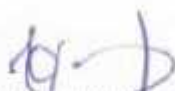
Luego de haber revisado y analizado con atención el Proyecto de Investigación; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

El Proyecto de Investigación ha sido: Aprobado por Unanimidad con la Calificación: 17 (Diecisiete)

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana Vía Residentado Médico con Mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**.

Siendo las 12:00 horas, se dio por terminado el acto.


Mg. SP. Wilfredo Martín Casapia Morales
Presidente


Mc. César Enrique Medina García
Miembro


Mc. Juan Raúl Seminario Vilca
Miembro


Mc. Edgar Antonio Ramirez Garcia
Asesor

PROYECTO DE INVESTIGACION APROBADO EL
28 DE ABRIL DEL 2022. A LAS 12: 00 HORAS, EN
LA DIRECCION UNIDAD DE POSGRADO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA
PERUANA, EN LA CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ



Mg. SP WILFREDO MARTIN CASAPÍA MORALES
PRESIDENTE



M.C. CÉSAR ENRIQUE MEDINA GARCÍA
MIEMBRO



MC. JUAN RAÚL SEMINARIO VILCA
MIEMBRO



M.C. EDGAR ANTONIO RAMÍREZ GARCÍA
ASESOR

ÍNDICE

| | Pág. |
|--|------|
| Portada..... | 01 |
| Acta..... | 02 |
| Jurados..... | 03 |
| Índice | 04 |
| Resumen..... | 05 |
| Abstract..... | 06 |
| I. Datos generales..... | 07 |
| II. Plan de investigación..... | 08 |
| 1. Antecedentes..... | 08 |
| 2. Base Teórica..... | 11 |
| 3. Identificación y Formulación del problema..... | 18 |
| 4. Justificación de la Investigación..... | 18 |
| 5. Objetivos..... | 19 |
| 5.1. General..... | 19 |
| 5.2. Específicos..... | 19 |
| 6. Hipótesis..... | 19 |
| 7. Variables..... | 19 |
| 8. Indicadores e Índices..... | 20 |
| 9. Metodología..... | 21 |
| 9.1. Tipo de Investigación..... | 21 |
| 9.2. Diseño de la Investigación..... | 21 |
| 9.3. Población y Muestra..... | 24 |
| 9.4. Procedimientos, técnica e instrumentos de recolección de los datos..... | 24 |
| 9.5. Procesamiento de la información..... | 26 |
| 10. Protección de los derechos humanos..... | 27 |
| 11. Cronograma de Actividades..... | 28 |
| 12. Presupuesto..... | 30 |
| 13. Referencias Bibliográficas..... | 31 |
| Anexos..... | 35 |

RESUMEN

La susceptibilidad a la malaria aumenta durante el embarazo, en mujeres semi-inmunes, la exposición de por vida a los parásitos de *P. falciparum* ha inducido una inmunidad que controla la infección con fenotipos de parásitos comunes, como los parásitos que expresan variantes de PfEMP1 que se unen a CD36 en el endotelio de la vasculatura periférica. Por lo tanto, la biomasa total del parásito puede ser baja y difícil de diagnosticar con herramientas estándar como la microscopía de frotis de sangre, incluso en presencia de una infección placentaria considerable. Además, en la placenta, los eritrocitos infectados (IE) expresan la variante VAR2CSA de PfEMP1 para unirse al sulfato de condroitina A (CSA) pero no a otros receptores endoteliales comunes como CD36 o ICAM-1. Las madres primerizas carecen de inmunidad a los parásitos que se unen a CSA y son muy susceptibles a la parasitemia y a las infecciones crónicas, lo que convierte a este grupo en un importante reservorio de infección en la comunidad. Durante embarazos sucesivos, las mujeres pueden adquirir anticuerpos contra él IE que se une a CSA y resistencia a la malaria placentaria, lo que sugiere que una vacuna es factible.

La malaria gestacional puede llegar a causar de morbilidad y mortalidad materna, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, peso corporal bajo en el nacimiento y aumento en la mortalidad del recién nacido. En la Amazonia Peruana la vigilancia de malaria, en temporadas de alta transmisión, con detección activa de casos utilizando microscopía óptica, aumenta la oportunidad de detectar casos de infección por malaria, siendo la especie predominante *Plasmodium vivax*. También los factores sociodemográficos adicionales pueden ser los responsables del resurgimiento de la malaria como problemas de salud pública en Loreto, ya que en las zonas rurales que rodean a Iquitos, los pobladores viven de la agricultura, la pesca y la extracción de madera. Estas actividades con lleva acampar en grupos, durante la semana y regresan a sus casas los fines de semana, dando oportunidad a diferentes regiones endémicas de malaria. A pesar de los esfuerzos no se han logrado avances significativos en la reducción de los casos de paludismo en población gestante. Este estudio se ha desarrollado con el propósito de identificar la prevalencia de la serología de malaria por *Plasmodium vivax* en mujeres embarazadas y su relación con el estudio parasitológico por gota gruesa y/o frotis sanguíneo. Los resultados nos van a permitir incrementar las recomendaciones en salud pública en el ámbito de la Amazonia Peruana. Conocer la prevalencia de la serología a malaria en mujeres embarazadas y su relación con el estudio parasitológico por gota gruesa y/o frotis sanguíneo puede tener la implicación de salud pública para implementar campañas de eliminación de su principal reservorio es el mosquito *Anopheles* y de malaria en mujeres embarazadas de la amazonia peruana.

Abstract

Malaria susceptibility is increased during pregnancy. In semi-immune women, lifelong exposure to *P. falciparum* parasites has induced immunity that controls infection with common parasite phenotypes, such as parasites expressing PfEMP1 variants that bind to CD36 on the endothelium of the peripheral vasculature. Therefore, the total biomass of the parasite may be low and difficult to diagnose with standard tools such as blood smear microscopy, even in the presence of significant placental infection. Furthermore, in the placenta, infected erythrocytes (IE) express the VAR2CSA variant of PfEMP1 to bind chondroitin sulfate A (CSA) but not other common endothelial receptors such as CD36 or ICAM-1. New mothers lack immunity to CSA-binding parasites and are highly susceptible to parasitaemia and chronic infections, making this group an important reservoir of infection in the community. During successive pregnancies, women may acquire antibodies against the CSA-binding IE and resistance to placental malaria, suggesting that a vaccine is feasible.

Gestational malaria can cause maternal morbidity and mortality, intrauterine growth retardation, premature delivery, low body weight at birth and increased mortality of the newborn. In the Peruvian Amazon, malaria surveillance, in seasons of high transmission, with active detection of cases using light microscopy, increases the chance of detecting cases of malaria infection, the predominant species being *Plasmodium vivax*. Additional sociodemographic factors may also be responsible for the resurgence of malaria as a public health problem in Loreto, since in the rural areas surrounding Iquitos, the inhabitants live from agriculture, fishing, and logging. These activities involve camping in groups during the week and returning home on weekends, giving opportunity to different malaria endemic regions. Despite efforts, no significant progress has been made in reducing malaria cases in the pregnant population. This study has been developed with the purpose of identifying the prevalence of *Plasmodium vivax* malaria serology in pregnant women and its relationship with the parasitological study by thick film and/or blood smear. The results will allow us to increase public health recommendations in the Peruvian Amazon. Knowing the prevalence of malaria serology in pregnant women and its relationship with the parasitological study by thick smear and/or blood smear may have public health implications to implement campaigns to eliminate its main reservoir, the *Anopheles* mosquito, and malaria in pregnant women from the Peruvian Amazon.

I. DATOS GENERALES

TÍTULO : ESTUDIO TRANSVERSAL DE INFECCIÓN POR
MALARIA VIVAX EN GESTANTES EN LA AMAZONIA PERUANA DURANTE
LOS MESES DE JUNIO-AGOSTO DEL 2021

ÁREA Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Área de Investigación : Enfermedades de salud de la mujer

Línea : Enfermedades Infecciosas

AUTOR : Martin Antonio Gómez Bergyer

ASESOR : Edgar Antonio Ramírez García

COLABORADORES : Departamento de Enfermedades Infecciosas y
Tropicales del Hospital Regional de Loreto

DURACIÓN ESTIMADA DE EJECUCIÓN:

Inicio : 01/07/2020

Término : 30/02/2021

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: Propio y externo.

RECURSOS PROPIOS: 30%

RECURSOS EXTERNOS EN GESTIÓN: 70%

PRESUPUESTO ESTIMADO: S/. 4,911.00

II. Plan de Investigación

1. Antecedentes

1.1 A nivel Internacional

Brutus Laurent, Santalla José, Schneider Dominique, Avila Juan Carlos y col. (2013), realizó un estudio transversal sobre “Malaria por Plasmodium vivax durante el embarazo, Bolivia”. Que incluyó como población de estudio a mujeres embarazadas que presentaron infecciones por Plasmodium spp. en 2 áreas endémicas de malaria en Bolivia: el distrito norte de Guayaramerín en la región amazónica en la frontera con Brasil a 1003 mujeres, y el distrito de Bermejo en la región sur en la frontera con Argentina a 504 mujeres. Utilizando una encuesta hospitalaria de mujeres que dan a luz y una encuesta prenatal junto a los frotis de sangre teñidos con Giemsa que fueron leídos en cada centro por un malariólogo capacitado. La investigación determinó de las visitas prenatales, que el 7,8% tenía una prevalencia de P. vivax en ambos grupos de estudio (7,8%; IC del 95%: 5,0 a 10,6), de estas el 57,5% tenían enfermedad febril y 42,5% estaban asintomáticas. El trabajo concluye que la prevalencia de Plasmodium vivax es del 7.9% en las mujeres embarazadas que acuden a las visitas prenatales, y que el 42,5% de la misma se encuentra asintomático en el contexto de dos regiones endémicas de Paludismo en Bolivia.(1)

Bôtto-Menezes Camila, Silva dos Santos Mônica, Lopes Simplício Janicéia, Menezes de Medeiros Jandira y col (2015) en el estudio “Malaria por Plasmodium vivax en mujeres embarazadas en la Amazonía brasileña y los factores de riesgo asociados con la prematuridad y el bajo peso al nacer: un estudio descriptivo”, se evaluaron 503 gestantes con malaria, la frecuencia de infección por Plasmodium vivax como primer episodio de malaria durante el embarazo fue del 80,5% (395/491), seguida de Plasmodium falciparum (18,1%, 89/491) y la infección mixta por P. falciparum y P. vivax (1,4%, 7/491). Entre las mujeres que solo tenían paludismo por P. vivax, el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer disminuyó en las multigrávidas (OR, 0,36 [IC del 95%, 0,16–0,82]; p = 0,015 y OR 0,24 [IC del 95%, 0,10–0,58]; p = 0,001, respectivamente). (2)

Garg Samir, Dewagan Mukesh, Omprakash Barman (2020) en el estudio “Prevalencia de la malaria en mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas en un estado de alta carga de malaria en la India”, cuyo objetivo fue conocer la prevalencia de malaria entre las mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas, comparar la distribución geográfica de malaria durante el embarazo con la población general de la zona rural de Chhattisgarh. En este estudio transversal probaron la malaria en mujeres embarazadas mediante pruebas rápidas bivalentes, utilizó un muestreo para cubrir a 21 572 mujeres embarazadas examinadas en diferentes áreas geográficas de la zona rural de Chhattisgarh. En la zona rural de Chhattisgarh, la malaria estaba presente en el 0,81% de las mujeres embarazadas en el momento de la prueba. La prevalencia varió según las geografías, alcanzando el 4,48% en la división geográfica con mayor carga. Las mujeres embarazadas febriles tenían tres veces más positividad para la malaria que la población febril general y ambas mostraron un patrón geográfico similar. (3)

Lopez-Perez Mary, Andreína-Pacheco M., Buriticá Lucía, Escalante Ananias y col. (2016) en su estudio “Malaria en el embarazo: un estudio de vigilancia pasiva de mujeres embarazadas en áreas de baja transmisión de Colombia, América Latina” cuyo objetivo fue evaluar los efectos de malaria durante el embarazo. Un total de 582 mujeres tuvieron malaria, de las cuales 34 eran gestantes (5,8%) y de estas el 70,5% era por *Plasmodium falciparum*. 6 mujeres presentaron un segundo episodio de malaria durante el embarazo causado principalmente por *P. vivax* (n = 5), aunque no se encontró evidencia directa de recaída mediante la genotipificación. Un total de 47,1% (n = 16) y 52,9% (n = 18) de las mujeres embarazadas tenían anticuerpos contra los estadios sanguíneos completos de *P. vivax* y *P. falciparum* mediante la prueba anticuerpo inmunofluorescente (IFA). (4)

Alberto Tobón-Castaño, John Edison Betancur (2019) en el estudio “Malaria grave en mujeres gestantes hospitalizadas entre el 2010 y el 2014 en el departamento de Antioquia, Colombia”. Que tuvo como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente los episodios de malaria en mujeres gestantes hospitalizadas. Con el examen de gota gruesa se analizaron 111 casos, de las cuales 85 (77,0%) mujeres gestantes presentaron infección por *P. vivax*, 16 (15,2 %) por *P. falciparum* y la infección mixta por estas especies en 4 (3,8%); en 6 no se informó la especie. Solo en 24 casos se registraron los antecedentes de malaria antes de la gestación; 2 presentaron un episodio de malaria por *P. falciparum* y 22 por *P. vivax* (8 con un antecedente, 8 con dos antecedentes y 6 con más de dos). En 10 mujeres gestantes habían presentado, al menos, un episodio de malaria por *P. vivax* en el último año. (5)

Bardají Azucena, Martínez-Espinosa Flor, Arévalo-Herrera Myriam, Padilla Norma y col en su artículo de investigación: “Carga e impacto de *Plasmodium vivax* en el embarazo: un estudio observacional prospectivo multicéntrico”. Estudio basado en un centro de salud en mujeres embarazadas de Guatemala (GT), Colombia (CO), Brasil (BR), India (IN) y Papa Nueva Guinea (PNG). Un total de 9388 mujeres se inscribieron en atención prenatal, de las cuales se siguió al 53% (4957) hasta el parto. La prevalencia de la mono infección por *P. vivax* en la sangre materna en el momento del parto fue del 0,4% (20/4461) por microscopía [GT 0,1%, CO 0,5%, BR 0,1%, IN 0,2%, PNG 1,2%] y 7% (104/1488) por PCR. La mono infección por *P. falciparum* se encontró en el 0,5% (22/4463) de las mujeres mediante microscopía [GT 0%, CO 0,5%, BR 0%, IN 0%, PNG 2%]. Se observó infección por *P. vivax* en 0,4% (14/3725) de placentas examinadas por microscopía y en 3,7% (19/508) por PCR. *P. vivax* en sangre de recién nacidos se detectó en 0,02% (1/4302) de las muestras examinadas por microscopía [en sangre de cordón; 0,05% (2/4040) por microscopía y 2,6% (13/497) por PCR]. (6)

Feleke, Daniel G., Adamu Aderaw, Gebreweld, Angesom y col en su artículo de investigación: “Infección asintomática por malaria entre mujeres embarazadas que asisten a atención prenatal en áreas endémicas de malaria en North-Shoa, Etiopía: un estudio transversal (2020)”. Que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia, mediante microscopía y Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) mediante la detección

inmunocromatográfica de antígenos (proteínas) del parásito, y los predictores de malaria asintomática en mujeres embarazadas desde noviembre de 2018 a enero de 2019. Un total de 263 mujeres embarazadas participaron y el 36,5% de las embarazadas eran multigrávidas, el 52,5% de ellas estaban en su segundo trimestre de embarazo y la mayoría (96,6%) de ellas seguían atención prenatal. La prevalencia por malaria asintomática fue del 5,7% (15/263) y del 3,4% (9/263) por microscopía y PDR, respectivamente. *Plasmodium falciparum* fue una especie dominante con 9/15 y *P. vivax* representó 6/15 de la infección por *Plasmodium* detectada por microscopía. El análisis multivariado encontró las mujeres que siempre usaron mosquiteros tratados con insecticidas (MTI), las probabilidades de infección fueron 18,16 veces mayores en las mujeres embarazadas que nunca utilizaron MTI durante su embarazo actual (IC del 95%: 1,84–179,07). Entre las mujeres que usaban mosquiteros tratados con insecticidas, a veces, las probabilidades de infección eran 5,19 veces mayores (IC del 95%: 0,55 a 49,21) en comparación con las mujeres que siempre usaban mosquiteros tratados con insecticidas. (7)

Tegegne Y., Asmelash D., Ambachew S., Eshetie S., Addisu A., Jejaw Zeleke A. y col en su revisión: “La prevalencia de la malaria entre las mujeres embarazadas en Etiopía: una revisión sistemática y un metaanálisis (2019)”. Que cuenta con un total de 10207 estudios, siete estudios se incluyeron en este análisis. La prevalencia combinada estimada de malaria entre las mujeres embarazadas en Etiopía fue del 12,72% (IC del 95%: 7,45, 17,98). En el análisis de subgrupos, la prevalencia de paludismo mostró una variación significativa entre los casos asintomáticos y sintomáticos, que fue del 7,83% (IC del 95%: 2,23; 13,43) y del 17,97% (IC del 95%: 7,31; 28,92), respectivamente. Y la prevalencia combinada ponderada global de las especies de *Plasmodium* fue la siguiente: *P. vivax* 2,74 (IC del 95%: 0,85,4,62), *P. falciparum* 7,58 (IC del 95%: 3,96,11,20) e infección mixta 1,44 (IC del 95%: - 0,08,2,96). (8)

1.2 A nivel Regional

Yanow Stephanie K., Gavina Kenneth, Gnidehou Sedami, Maestre Amanda en su revisión: “Impacto del paludismo en el embarazo a medida que América Latina se acerca a la eliminación (2016)”. Se revisaron hallazgos recientes de malaria en el embarazo en América Latina, quienes refieren que la mayor carga de enfermedad (90%) se concentra en la cuenca del Amazonas, una región que limita con cinco países: Brasil, Colombia, Venezuela, Perú y Guyana. Y solo se identificaron cinco estudios que compararon la frecuencia de infección en mujeres embarazadas mediante microscopía y PCR. (9)

Tabla 1: Estudios de infecciones submicroscópicas en el embarazo en América Latina. Sangre Materna (M), sangre Placentaria (P). No disponible (N/A), *P. falciparum* (Pf), *P. malariae* (Pm), *P. vivax* (Pv).

| Lugar de Estudio | Año | Prevalencia microscópica | Prevalencia submicroscópica | Especies por PCR |
|-------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------|---|
| Amazonía Peruana | 2004 | (M) 1.0% (P) 0.5% | (M) 5.6% (P) 4.7 % | (M) 64% Pv, 18% Pf, 9% Pm, 9% Pf/Pm (P) 44% Pv, 44% Pf, 11% Pm |
| Noroeste Colombia | 2005-2009 | (M) 13% (P) 9% | (M) 19% (P) 17% | (M) 74% Pv, 26% Pf (P) 65% Pv, 31% Pf, 4% Pf/Pv |
| Noroeste Colombia | 2008-2011 | (M) 9.1% (P) 3.3% | (M) 4.9% (P) 13.2% | (M) 65% Pv, 35% Pf (P) 65% Pf, 35% Pv |
| Noroeste Colombia | 2005-2011 | (M) 14% (P) 9% | (M) 35% (P) 48% | (M) 49% Pf, 47% Pv, 4% Pf/Pv (P) 51% Pf, 36% Pv, 13% Pf/Pv |
| Brasil | 2012-2013 | (M) 1.6% (P) N/A | (M) 4% | M) 43% Pv, 57% Pm (P) N/A |

Carmona-Fonseca Jaime, Maestre-B. Amanda en su artículo: “Incidencia de las malarías gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007”. Quienes contaron con 2117 gestantes en el estudio, que tuvo 220 casos de malaria gestacional (MG). Y según la gota gruesa por Plasmodium vivax 76%, por P. falciparum 22% y 2% por ambas especies (paludismo mixto). Para las 220 mujeres hubo una asociación significativa con el número de gestaciones previas: $2,3 \pm 2,5$ embarazos previos en quienes tuvieron MG y $1,8 \pm 2,0$ en aquellas sin MG ($p=0,006704$). También hubo asociación entre MG y antecedentes de malaria gestacional en el último año ($p=0,000000$). (10)

1.3 A nivel local

Parekh Falgunee, Hernandez Jean, Krogstad Donald, Casapia W. Martin y col en el estudio “Prevalencia y riesgo de paludismo por Plasmodium falciparum y P. vivax entre mujeres embarazadas que viven en las comunidades hipoendémicas de la Amazonía peruana”. Los ocho puestos de salud incluidos en el estudio fueron los ubicados en las siguientes comunidades: Manacamire, Padrecocha, Paujil, Quistococha, Santa Clara, Santo Tomas, Varillal y Zungarococha. La población total atendida por estos puestos de salud en 2004 fue de 27.571, de las cuales 1.463 (5,3%) estaban embarazadas y se diagnosticaron con malaria 118 (8,1%), se diagnosticaron 5.005 casos de malaria causada por P. vivax y P. falciparum en los ocho puestos de salud, aproximadamente el 93% de los casos de malaria fueron causados por P. vivax. De manera similar, la prevalencia de malaria clínica entre enero y agosto de 2005 fue 22,4% en la población total y 6,6% en mujeres embarazadas. La vigilancia activa mostró que las mujeres embarazadas tenían 2,3 (intervalo de confianza del 95% = 1,32–3,95, $P = 0,004$) veces más probabilidades de tener una infección por P. falciparum en comparación con las mujeres no embarazadas. (11)

Ramal Asayag César, Pinedo Iglesias Pilar en su estudio epidemiológico: “Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el Hospital Regional de Loreto, Perú”. Que contó, con la participación de 163 gestantes, procedentes de la

ciudad Iquitos 99 (60,7 %), Punchana 23 (14,1 %), San Juan 5 (3,1 %), otras zonas del departamento de Loreto 32 (19,7 %), otros departamentos del Perú 3 (1,8 %) y otro país 1 (0,6 %). De los casos de malaria entre gestantes 14 (56 %) corresponde por *P. falciparum*, 10 (40 %) por *P. vivax* y un caso (4 %) por malaria mixta. Teniendo una incidencia acumulada de malaria en gestantes durante 15 meses fue de 15,3 %. (12)

2. BASES TEÓRICAS Malaria

Malaria es la primera enfermedad en descartar ante un proceso febril aguda que a menudo, aunque no siempre, cursa con la aparición de los episodios paroxísticos clásicos: escalofríos seguidos de picos febriles de hasta 40° C; después, sudoración profusa que en última instancia induce fatiga extrema y sueño. Los episodios paroxísticos duran varias horas, pueden aparecer con una periodicidad irregular que coincide con la rotura sincrónica de los esquizontes sanguíneos, pueden alternar con períodos relativamente asintomáticos y se asocian a concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral (TNF). Los paroxismos pueden aparecer en ciclos de 24 horas, tercianos de 48 horas o en ciclos cuartanos de 72 horas, aunque también pueden adoptar patrones más complicados. El TNF se puede originar en los macrófagos estimulados por residuos glucosil fosfatidilinositol o por otras sustancias liberadas tras la ruptura del esquizonte. Puede ser un proceso agudo, grave y doloroso, aunque en ocasiones es un cuadro de evolución lenta y asintomático, llegando hacer terriblemente debilitante e impide el desarrollo económico debido a sus efectos adversos sobre la fecundidad, el crecimiento poblacional, el ahorro y la inversión, la productividad laboral, el absentismo, la mortalidad prematura y los costes asistenciales. (13)

En la Amazonia Peruana la vigilancia de malaria, en temporadas de alta transmisión, con detección activa de casos utilizando microscopia óptica, aumenta la oportunidad de detectar casos de infección por malaria, siendo la especie predominante *Plasmodium vivax* (14). También los factores sociodemográficos adicionales pueden ser los responsables del resurgimiento de la malaria como problemas de salud pública en Loreto, ya que en las zonas rurales que rodean a Iquitos, los pobladores viven de la agricultura, la pesca y la extracción de madera. Estas actividades con lleva acampar en grupos, durante la semana y regresan a sus casas los fines de semana, dando oportunidad a diferentes regiones endémicas de malaria. (15)

Malaria durante el embarazo

Las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil requerirán una consideración especial durante las campañas masivas para la eliminación del paludismo. La susceptibilidad a la malaria aumenta durante el embarazo, lo que convierte a estas mujeres en un importante reservorio de parásitos en la comunidad. En mujeres semiinmunes, la exposición de por vida a los parásitos de *P. falciparum* ha inducido una inmunidad que controla la infección con fenotipos de parásitos comunes, como los parásitos que expresan variantes de PfEMP1 que se unen a CD36 en el endotelio de la vasculatura periférica. Por lo tanto, la biomasa total del parásito puede ser baja y difícil de diagnosticar con herramientas estándar como la microscopía de frotis de sangre, incluso en presencia de una infección placentaria considerable. Posiblemente como resultado, los esfuerzos para dirigir el tratamiento a las mujeres embarazadas basados en diagnósticos de malaria generalmente han fracasado como estrategia de control, y el control se ha basado en programas de administración masiva de medicamentos.

En la placenta, los eritrocitos infectados (IE) expresan la variante VAR2CSA de PfEMP1 para unirse al sulfato de condroitina A (CSA) pero no a otros receptores endoteliales comunes como CD36 o ICAM-1. Las madres primerizas carecen de inmunidad a los parásitos que se unen a CSA y son muy susceptibles a la parasitemia y a las infecciones crónicas, lo que convierte a este grupo en un importante reservorio de infección en la comunidad. Durante embarazos sucesivos, las mujeres pueden adquirir anticuerpos contra el IE que se une a CSA y resistencia a la malaria placentaria, lo que sugiere que una vacuna es factible.

La malaria durante el embarazo cobra su mayor precio en la descendencia, causando una mortalidad perinatal sustancial y, en parte debido al bajo peso al nacer, una mortalidad infantil significativa. Aunque puede ocurrir paludismo congénito, faltan pruebas convincentes de infección transplacentaria. (16)

La malaria en las gestantes evolucionan tórpidamente a hipotensión refractaria, acidosis metabólica, congestión y taponamiento cardíaco, con desenlace fatal por compromiso sistémico.(17).

Figura 1: Malaria durante el embarazo

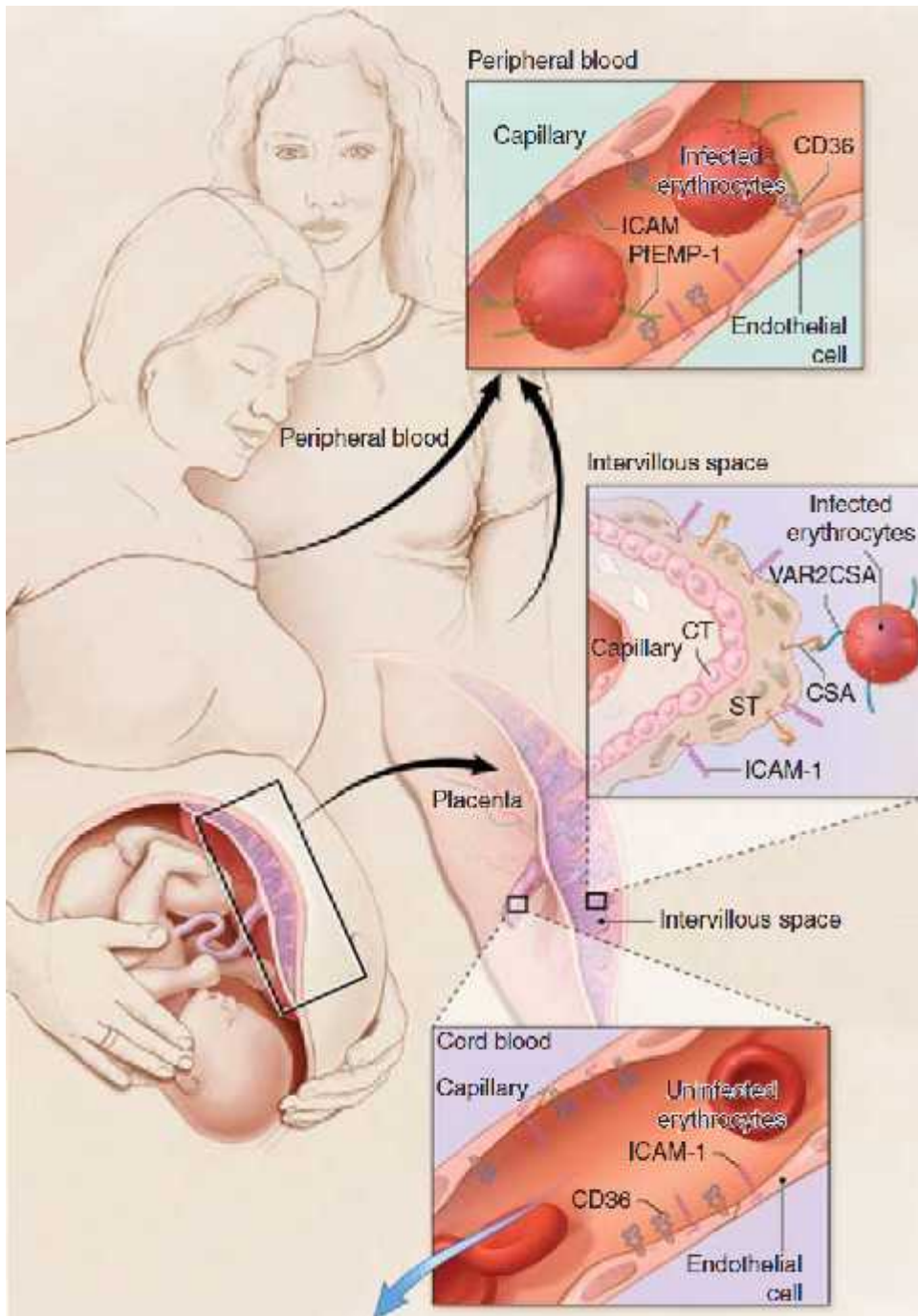
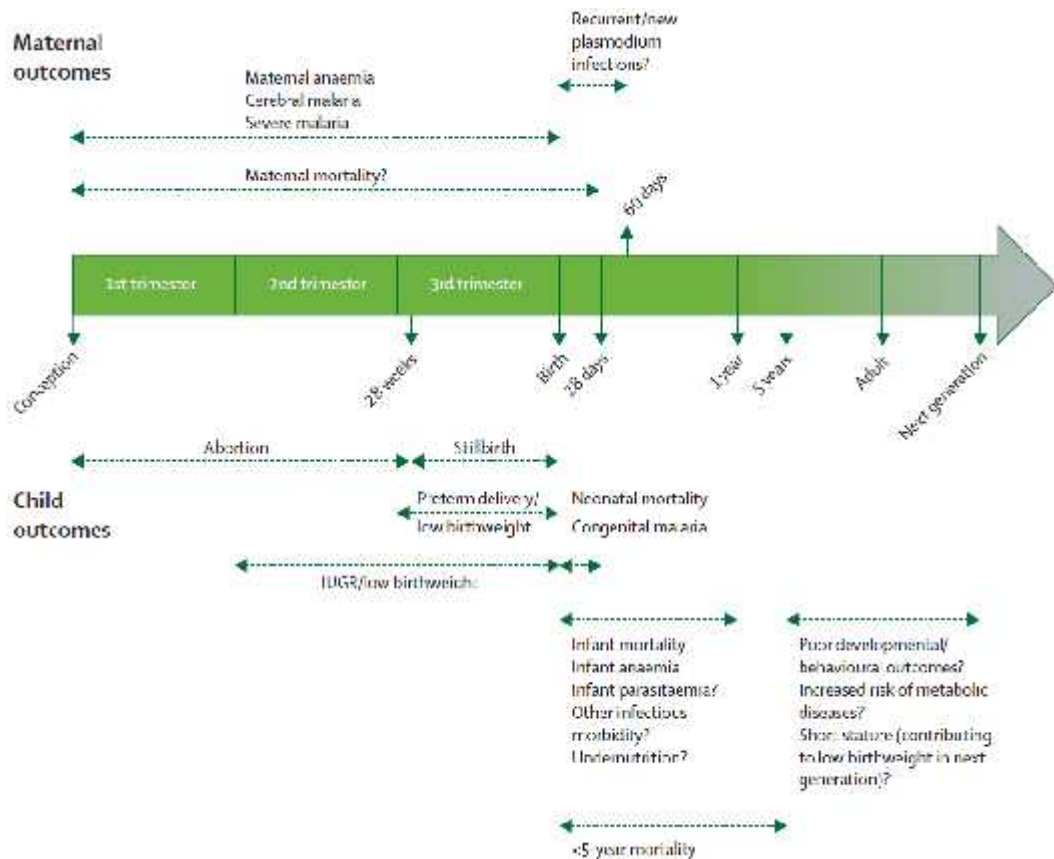


Figura 2: Efecto de la malaria en el embarazo sobre la salud materna, neonatal, infantil

y juvenil



El efecto del paludismo en el embarazo en el primer trimestre no está claro y puede resultar en abortos tempranos. La exposición a los antipalúdicos durante este período también puede aumentar el riesgo de aborto. Aún no se ha establecido el efecto del paludismo en el embarazo durante el primer año de vida y hasta la edad adulta. RCIU = retraso del crecimiento intrauterino. (18)

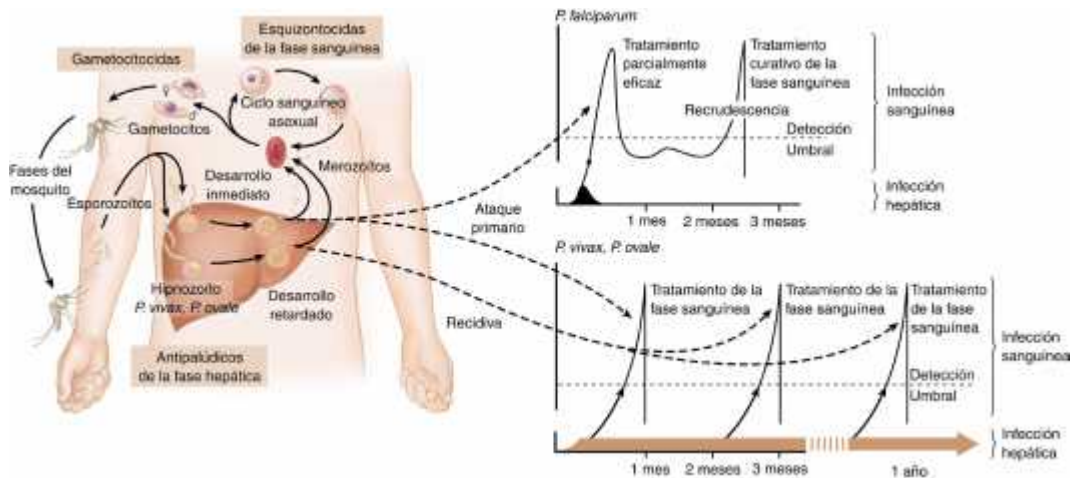
La malaria es una de las causas más comunes y fácilmente prevenibles de malos resultados en el parto en el mundo. Los programas de distribución de tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo (IPTp) y mosquiteros tratados con insecticida (MTI) han ayudado a reducir el riesgo de malaria entre las mujeres embarazadas en muchas partes del mundo. Sin embargo, se necesitan mayores esfuerzos, especialmente a la luz del aumento de la resistencia a los medicamentos y los insecticidas. Una mejor comprensión de la patogenia de la malaria durante el embarazo podría conducir al desarrollo de nuevas intervenciones para prevenir sus consecuencias para la salud. (19)

Agente Etiológico

Los parásitos Plasmodium pertenecen al grupo Apicomplexa de protozoos, en el que se incluyen otros patógenos como los géneros Babesia, Toxoplasma y Cryptosporidium. El grupo Apicomplexa se caracteriza morfológicamente por la presencia de un complejo especializado de orgánulos apicales (micronemas, roptrias y gránulos densos) implicados en la invasión de la célula huésped. Hay cuatro especies de Plasmodium que son clasificadas como parásitos de la malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Además, algunos parásitos de la malaria correspondientes a otros primates (p. ej., *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* y *P. simium*) también pueden infectar de manera infrecuente al ser humano en condiciones naturales. Los mosquitos Anopheles transmiten malaria al inyectar esporozoítos en el huésped humano. Después, los esporozoítos invaden los hepatocitos, en los que se desarrollan hacia esquizontes. Cada hepatocito infectado que se rompe libera entre 10.000 y 30.000 merozoítos que invaden los eritrocitos circulantes. El crecimiento y desarrollo de los parásitos en los eritrocitos dan lugar a oleadas sucesivas de invasión por merozoítos. Este ciclo sanguíneo asexual se repite cada 48 (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) o 72 (*P. malariae*) horas, dando lugar a la amplificación de la concentración de parásitos, a episodios paroxísticos de escalofríos, fiebre y sudación profusa, y a otras manifestaciones de la enfermedad. Los síntomas de la malaria aparecen característicamente durante 2 a 4 semanas después de la picadura del mosquito. Si los parásitos no son eliminados (p. ej., si el paciente recibe un tratamiento efectivo parcial), pueden inducir una recrudescencia de la parasitemia y de la sintomatología de la malaria. La erradicación de los parásitos mediante un régimen medicamentoso efectivo cura la malaria. Algunos parásitos de *P. vivax* y *P. ovale* pueden posponer su desarrollo en el hígado persistiendo como formas latentes denominadas hipnozoítos. Los hipnozoítos no son erradicados por el tratamiento convencional (p. ej., cloroquina) dirigido frente a las fases sanguíneas del parásito. La reaparición del desarrollo de los hipnozoítos meses o años después de la infección inicial puede dar lugar a una recidiva de la malaria que requiere un nuevo ciclo de tratamiento medicamentoso para controlar los síntomas recurrentes y erradicar las fases sanguíneas del parásito. (13)

Figura 1: Ciclo vital de Plasmodium y patrones de recidiva y recrudescencia de la

enfermedad.



Aunque, en el pasado, se pensaba que las infecciones por *P. vivax* eran en su mayoría benignas y rara vez amenazaban la vida, los parásitos se están volviendo cada vez más virulentos y causan enfermedades fatales. Los mecanismos moleculares de este cambio en la fisiopatología de la infección por *P. vivax* aún no se conocen bien. Es posible que la resistencia a los medicamentos y las alteraciones evolutivas en la composición genómica del parásito y los cambios en las respuestas del huésped debido a microbiomas alterados puedan dar lugar a respuestas inmunitarias desreguladas, lo que contribuye a la gravedad de las infecciones. En cualquier caso, existe una laguna crítica en los conocimientos actuales sobre biología, fisiopatología e inmunidad de *P. vivax*. Los esfuerzos multidisciplinarios coordinados son esenciales para cerrar esta brecha de conocimiento. (20)

Diagnóstico

El método aceptado para el diagnóstico de la malaria es el estudio con microscopía óptica de frotis de sangre teñidos con la técnica de Giemsa. Los frotis de sangre y gota gruesa con un objetivo diagnóstico deben ser preparados y evaluados inmediatamente por parte de personas con experiencia.

Existe una mayor sensibilidad de Rendimiento de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) en comparación con microscopía y test de diagnóstico rápido (RDT) para la detección de malaria en el embarazo. Se observó una mayor sensibilidad y facilidad de uso con LAMP (100%) en las pruebas de detección de paludismo en el embarazo en el lugar de atención.(8)

Existen varios métodos de diagnósticos propuestos con diferente sensibilidad, tanto en la detección del parásito en sangre como pruebas serológicas como se aprecia en el cuadro siguiente:

| Rendimiento de las pruebas directas para el diagnóstico de Malaria (21) | |
|---|--------------|
| Método: Sangre | Sensibilidad |
| Frotis Sangre Periférica | 75% |
| Gota Gruesa | >75% |

| Rendimiento de las pruebas serológicas para el diagnóstico de Malaria (8,13,22) | |
|---|--------------|
| Método: suero sanguíneo | Sensibilidad |
| Proteína de Plasmodium rica en histidina 2 (HRP-2) | 96% |
| Detección de la lactato deshidrogenasa (LDH) específica de Plasmodium | 80% |
| Rendimiento de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) | 100% |
| Reacción en cadena de polimerasa (PCR) | 93.5% |
| Detección de hemozoína, el dispositivo Gazelle™ | 96.1% |

Serología para Malaria:

Examen de Frotis Directo en Sangre: El examen en portaobjetos microscópico de sangre periférica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de malaria. Las estimaciones de la sensibilidad diagnóstica de la evaluación en portaobjetos microscópicos varían según el tipo de especie infectante, el área geográfica y otros factores, pero en general se cree que la sensibilidad diagnóstica no supera el 75%. La microscopía se basa en el examen de películas delgadas y gruesas hechas a partir de la misma muestra de sangre periférica. Las ventajas diagnósticas de la microscopía son: (21)

Permite la identificación definitiva de especies infectantes, así como de infecciones mixtas.

Se puede utilizar para determinar la magnitud de la parasitemia.

- Puede usarse para exámenes seriados para monitorear la eficacia de la terapia.
- Requiere poca infraestructura de laboratorio.
- Es comparativamente económico.

Gota Gruesa: Se hacen películas gruesas colocando unas gotas de sangre en un portaobjetos de vidrio, permitiendo que la sangre se seque y luego lisando la sangre (generalmente con agua) antes de teñir. Aunque las películas gruesas son más sensibles para detectar la presencia de parásitos de la malaria, no son muy útiles para la especiación de los parásitos. que debe hacerse utilizando las películas delgadas. Aunque la tecnología de la microscopía es simple y directa, hacer e interpretar frotis de malaria requiere una formación y experiencia adecuadas. (21)

Prueba de Diagnóstico Rápido (PDR): La eficacia diagnóstica de la PDR de la malaria mostró una mayor sensibilidad en las mujeres en las primeras etapas de la gestación (primer trimestre = 78,6% y segundo trimestre = 88,0%) en comparación con las del tercer trimestre (71,4%). La sensibilidad de la PDR de la malaria (100,0%) fue significativamente mayor en las mujeres multigrávidas que en las primigrávidas (78,6%) y secundigrávidas (77,8%, $P < 0,05$). (23)

PCR anidada: La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada para amplificar secuencias variables de genes de la subunidad ribosomal pequeña 18s (ssrARN) de *P. falciparum* y *P. vivax*. La PCR anidada presentó una sensibilidad general del 100%: 96,7% para *P. vivax* y 100% para *P. falciparum*. La especificidad general para *P. vivax* y para *P. falciparum* fue del 100%. (24)

3. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El Informe mundial sobre el paludismo 2018 refuerza el mensaje de que el mundo no transita el camino correcto para alcanzar dos objetivos fundamentales de la Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030 de la OMS: reducir las muertes y enfermedad causadas por el paludismo en al menos un 40% para el 2020. En el 2017, se estimaron 219 millones de casos de paludismo en todo el mundo. Los datos del período 2015 al 2017 destacan que no se lograron avances significativos en la reducción de los casos de paludismo en este plazo. (25)

Como ya se habría mencionado sobre los terribles efectos de la malaria en las gestantes que causa morbilidad y mortalidad maternas, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, peso corporal bajo en el nacimiento y aumento en la mortalidad del recién nacido. Por ello he decidido realizar una prevalencia, entre las diferentes etiologías, por *P. vivax* ya que este se encuentra como especie dominante por el lugar a desarrollar el proyecto.

4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Este es un estudio de tipo epidemiológico (prevalencia de *Plasmodium vivax*) en gestantes.

El cribado aquí propuesto permitirá conocer la prevalencia de la enfermedad por malaria en mujeres de la amazonia peruana. Además, conocer la prevalencia de la serología a malaria en mujeres embarazadas y su relación con el estudio parasitológico por gota gruesa y/o frotis sanguíneo. Puede tener la implicación de salud pública para imprimir campañas de eliminación de malaria en mujeres embarazadas en la amazonia peruana.

Este es un estudio piloto de tipo epidemiológico (prevalencia de Plasmodium) en embarazadas, pero que según los resultados va a permitir tomar decisiones: (1) de implementar el proyecto con estudios más amplios o (2) de recomendaciones en de salud pública en el ámbito de la Amazonia Peruana respecto a esta entidad poco conocida en la zona.

Solo se encontró dos estudios estudio en gestantes en poblaciones con similitudes a la población de estudio donde la prevalencia fue de ~ 7%. Cuando se evalúa por sexo se observó que en adolescente y adultos jóvenes el 38.2% correspondía a sexo masculino en comparación con 31,6% en mujeres no embarazadas. (11)

Por lo que se coloca como hipótesis una prevalencia para nuestro estudio mayor del 5%. Al realizar la revisión de estudios con representatividad nacional o realizadas en establecimientos de salud de nuestra región, no se encuentran datos sobre la prevalencia de Malaria entre las gestantes. Por ello, planteando el problema como una interrogante quedaría de la siguiente manera:

¿Existe una alta prevalencia de Plasmodium vivax entre las gestantes de la amazonia peruana?

5. OBJETIVOS

5.1. General

- Determinar la prevalencia de infección por Plasmodium vivax en gestantes de la amazonia.

5.2. Específicos

- Conocer la seroprevalencia de infección por Malaria vivax en gestantes de la amazonia
- Conocer la prevalencia por técnica de frotis de sangre de infección por Plasmodium vivax en gestantes de la amazonia
- Relacionar los resultados de la serología con el estudio microscópico directo para Plasmodium vivax.

6. HIPÓTESIS

La prevalencia de Plasmodium vivax en gestantes de la amazonia el año 2021 es mayor del 5%.

7. VARIABLES

- Variable Independiente:

Gestantes

- Variable Dependiente:

Infección por Plasmodium vivax.

INDICADORES E ÍNDICES

| VARIABLES | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | INDICADOR | ESCALA |
|-----------|--|--|---------|
| Malaria | Enfermedad protozoaria producida en humanos por cuatro especies del género Plasmodium: falciparum, vivax, ovale y malariae y que se trasmite por la picadura de un mosquito hembra infectado del género anopheles. | Gota Gruesa: Positivo Negativo Frotis Sanguíneo: Positivo Negativo | Ordinal |
| Gestante | Estado durante la mujer lleva en desarrollo (embrión o feto) en el útero, antes de nacer, desde la fertilización hasta el nacimiento. | Edad: Adolescente: 18 a 19 años Adulto joven: 20 a 35 años Adulto: mayor de 35 años Procedencia: Rural o suburbano: comunidad donde vive la gestante que está a más de 15 minutos de alguna carretera Urbano: lo opuesto a lo rural Ocupación: Ama de casa: solo se dedica a quehacer de su hogar Trabajo independiente: tiene un trabajo que lo administra un integrante del hogar y no tiene horario de trabajo | Ordinal |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | Trabaja para empresa privada: tiene una dependencia laboral con una persona jurídica privada con un horario Trabaja para el estado: tiene una dependencia laboral con una entidad del estado Otros: que no se encuentre en ninguna categoría anterior | |
| | | Edad gestacional: Primer trimestre: menos de 13 semanas Segundo trimestre: del 13 a las 27 semanas Tercer trimestre: mayor de 27 semanas | |
| | | Controles prenatales Menos de 2 controles De 2 a 4 controles 5 a más controles | |
| | | Número de embarazos Ninguno 1 a 2 gestaciones 3 a 4 gestaciones De 5 a más gestaciones | |
| | | Complicaciones de la gestación Infección urinaria Enfermedad hipertensiva de la gestación Hemorragia de la gestación Amenaza de parto prematuro Anemia de la gestación Retardo de crecimiento intrauterino Otro | |
| | | Comorbilidad: Hipertensión arterial Asma Desnutrición Obesidad Otros | |
| | | Cantidades de infecciones: Primoinfección 1 o más infecciones | |

9. METODOLOGÍA

9.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo no experimental, analítico, transversal ya que busca especificar las propiedades, las características y los perfiles importantes. Es descriptivo en cuanto describe las características variables en un momento determinado.

9.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO: Estudio retrospectivo transversal,

SUJETOS DE ESTUDIO: Gestantes atendidas en centros de salud de la provincia de Maynas

VARIABLES:

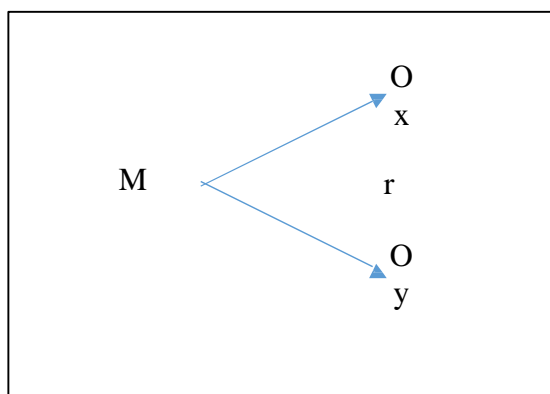
- Datos de filiación: edad, ocupación, lugar de residencia, ocupación
- Datos clínicos: antecedentes personales y obstétricos
- Técnica de Gota Gruesa, frotis sanguíneo y serología

| VARIABLES | Definición operacional | Tipo por su naturaleza | Escala de medición | Categoría | Valores de las categorías | Medio de verificación |
|--------------------------|--|------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|
| Edad | Tiempo de existencia desde el nacimiento | Cuantitativo | Razón | Edad en años | Numérica | Formato de recolección de datos |
| Residencia | Ubicación geográfica de donde reside. | Cualitativo | Nominal categórica (politémica) | Urbano Rural | Nominal | Formato de recolección de datos |
| Ocupación | Ocupación que ejerce | Cualitativo | Nominal categórica (politémica) | Ama de casa Independiente Trabaja para empresa privada Trabaja para el estado Otros. | Nominal | Formato de recolección de datos |
| Antecedentes Obstétricos | Consideraciones fisiológicas con relación a la gestación, parto y puerperio | Cualitativo | Nominal | N° controles prenatales Edad gestacional Número de Embarazos Complicaciones del Parto | Nominal | Formato de recolección de datos |
| Comorbilidad | Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. | Cualitativa | Nominal categórica (politémica) | Hipertensión Diabetes Asma Desnutrición Obesidad | Porcentaje | Formato de recolección de datos |

| | | | | | | |
|---------------------|-------------|-------------|--------------------|----------|------------|---------------------------------|
| | | | | Otros | | |
| Técnica diagnóstica | Gota Gruesa | Cualitativa | Nominal categórica | Positivo | Porcentaje | Formato de recolección de datos |
| | | | | Negativo | | |
| | Serología | Cualitativa | Nominal categórica | Positivo | | |
| | | | | Negativo | | |

El diseño es no experimental y transversal. Es no experimental porque no permite la manipulación deliberada de variables y en los que sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para luego analizarlos, y es transversal porque los datos se recolectarán en un tiempo determinado.

El diseño utilizado presenta el siguiente esquema:



Donde:

M : Muestra

O_{x, y} : Observaciones obtenidas en cada una de las variables

r : Indica la correlación entre las variables de estudio.

9.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Ubicación geográfica

El estudio se realizará en gestantes de la provincia de Maynas de la región de Loreto, seleccionados de acuerdo con las características de su ubicación geográfica y de la población atendida, la cual debe presentar una prevalencia alta de parasitosis.

Población

La población estará constituida por gestantes en el primer y tercer trimestre de embarazo, en edades comprendidas entre los 18 a 45 años que acudan al menos a una

atención prenatal en Centros de Salud de la provincia de Maynas durante los meses de Setiembre a noviembre 2020. Según la información obtenida de los centros de salud más grandes.

Tamaño de la Muestra

El tamaño muestral para poder calcular una prevalencia del 5% para malaria en gestantes, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 2.50%, en una población de tamaño desconocido debemos tomar una muestra de 292 individuos.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * (1 - p)}{e^2}$$

Donde:

$Z^2 = 1.96$, para IC 95% ($\alpha = 0.05$)

$\text{Error}^2 = 0.25$ (error de estimación)

$p = 0.05$ (valor esperado para la prevalencia de malaria en gestantes)

La muestra calculada corresponde a 292 gestantes en el tercer trimestre.

Criterios de Selección

Inclusión

Los criterios de inclusión considerados para participar en este estudio son los siguientes:

- Capacidad y voluntad de la gestante y su pareja/conviviente de otorgar el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Gestante mayor o igual de 18 años
- Gestante en el segundo o tercer trimestre de embarazo.
- Gestante que acude a su atención prenatal en uno de los centros de salud de la provincia de Maynas.
- Gestante con sintomatología febril, se denomina febril a toda persona que tiene o ha tenido fiebre (temperatura axilar mayor a 37.5 °C u oral a 38 °C) en algún momento durante los últimos 15 días.

Exclusión

Los criterios de exclusión considerados serán los siguientes:

- Gestantes menores de 18 años
- Gestantes y/o pareja/conviviente que no deseen participar en el estudio.
- Gestante que presente anemia asociada a otras patologías.

9.4.PROCEDIMIENTOS, TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedimientos de Recolección de Datos

1. Se obtendrá la autorización de la DIRESA Loreto y el Comité Institucional de Ética de la DIRESA Loreto para poder ejecutar el estudio en los centros de salud I-4 (C.S San Juan) y centro de salud I-3 (C.S Moronacocha, C.S Túpac Amaru, C.S San Antonio, CS Bellavista C.S Santa clara, C.S Cardozo 9 de octubre) de la Provincia de Maynas.
2. Se solicitará a través de la autoridad correspondiente la autorización de la ejecución del estudio en cada uno de los centros de salud seleccionados mediante documentos formales dando a conocer el propósito de la investigación y la persona(s) responsable de la misma.
3. Se coordinará con el área de Obstetricia para contar con las facilidades para la obtención de datos de contacto de la población de estudio.
4. Una vez aprobado el proyecto se procederá a determinar la validez y confiabilidad del instrumento de recolección de datos.
5. Se revisará diariamente el registro de atenciones en cada establecimiento de salud para captar la población de estudio.
6. Se procederá a la recolección definitiva de los datos que tendrá lugar entre los meses de mayo a junio 2021 mediante visita domiciliaria.
7. Se procederá a pedir la autorización mediante la explicación clara y precisa del consentimiento informado, luego del cual procederá a firmar para poder iniciar la toma de datos y recolección de muestras
8. La recolección de sangre se realizará en pacientes gestantes con sintomatología febril, se denomina febril a toda persona que tiene o ha tenido fiebre (temperatura axilar mayor a 37.5 °C u oral a 38 °C)
9. Además, se tomará sangre venosa para procesar: Gota gruesa.
10. Los datos por recolectar serán los datos sociodemográficos, antecedentes prenatales y el diagnóstico de malaria por los dos exámenes, el cual se le entregará a la paciente y las recomendaciones para su tratamiento en caso de resultar positivo.
11. Durante la recolección de datos se tendrá en cuenta los aspectos éticos y bioéticos de los sujetos de estudio tales como: el respeto, la confiabilidad y anonimato.
12. Se procederá a la elaboración de la base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS v.24.

9.5.Procedimientos, Técnica e Instrumento de Recolección de Datos Técnica

Para el examen de gota gruesa, la toma de muestra se realiza por punción de lanceta estéril, en la zona lateral de un dedo de la mano izquierda si es diestro. Y si el paciente fuera zurdo se toma la muestra de la mano derecha previa limpieza y desinfección. La

primera gota se descarta, luego se extraen dos gotas, las que se depositan en la superficie de una lámina porta objeto; con una de ellas se prepara la gota gruesa que sirve para detectar la presencia de Plasmodium y con la otra gota, se prepara el frotis de sangre para la identificación de la especie de Plasmodium. (RM N°116-2015/MINSA). (26)

La observación microscópica de la revisión estará en relación directa con la calidad y coloración de la muestra, teniendo que observar como mínimo 100 campos microscópicos en una muestra bien preparada (10 a 20 leucocitos por campo). (26)

El personal de los laboratorios de todos niveles de la Red Nacional de Laboratorios debe tener en cuenta que las láminas de gota gruesa y frotis son muestras sanguíneas por lo que éstas, deben ser consideradas como material altamente infeccioso, debiendo manejarlas de acuerdo con las recomendaciones del Manual de Procedimientos: Bioseguridad en Laboratorios de Ensayo, Biomédicos y Clínicos. Normas Técnicas No 18, Lima 2005 - Instituto Nacional de Salud.

En la calidad técnica de la gota gruesa se considera:

- UBICACIÓN: 1 a 1.5 cm. del tercio externo de la lámina.
- TAMAÑO: 1 cm. de diámetro.
- CALIDAD: 10 a 20 leucocitos por campo
- DESHEMOGLOBINIZADO: El fondo de la lámina debe estar limpio de todo resto de glóbulos rojos, artefactos o resto de colorante.
- TONALIDAD: La tonalidad del parásito debe ser de un núcleo color rojo grosella, el citoplasma azul cielo y el pigmento de tonalidad amarillo sin brillo. Los leucocitos deben tener un citoplasma basófilo azul cielo, un núcleo azul púrpura y los gránulos de color rojo o azul. Los monocitos deben tener citoplasma gris, el núcleo azul tenue. Los neutrófilos con citoplasma rosado y núcleo púrpura. Los eosinófilos con citoplasma rosado, gránulos, rojo salmón. Basófilos citoplasma y núcleo color azul con granulaciones burdas (grueso).
- PRECIPITADO: Ausencia de precipitado.

En la calidad técnica del frotis se considera

- TAMAÑO: 3 cm
- UBICACIÓN: Del centro al borde externo.
- EXTENDIDO: Fino, con cabeza, cuerpo y cola

Instrumento

Para el examen de gota gruesa y frotis de sangre se contará con laboratorio controlado y supervisado por el nivel de referencia correspondiente, bajo procedimiento establecidos en la RM N° 461-2010/MINSA y que contiene:

- Lanceta estéril
- Guantes desechables, algodón estéril y alcohol de 96°
- Lamina y laminilla porta objeto x2
- Rotuladores para vidrio
- Tinción Giemsa

9.5 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los análisis estadísticos de los datos se realizarán utilizando GraphPad Software Prism 5.0 y programa SPSS v.25. Se realizará un análisis univariado para calcular la edad media, la gravidez y el número de infecciones palúdicas previas entre las embarazadas. Se realizará una prueba de suma de rangos de Wilcoxon para determinar si había una asociación entre los factores de riesgo y el diagnóstico de malaria durante el embarazo. Las variables que salieran significativas en el análisis univariado se incluirán en un análisis multivariado. La medida de asociación se calculará odds ratio (OR), 95%.

10. PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS

El estudio será aprobado por la Comité de Ética e Investigación Hospital Regional de Loreto. El estudio pretende conocer la prevalencia de Malaria vivax en mujeres embarazadas y mejorar Se continuará con la confidencialidad de los datos. El estudio seguirá la declaración de Helsinki (2013), las Reglas de buenas prácticas clínicas y las leyes españolas y de la Comunidad Valenciana aplicables a este tipo de estudios. La información clínica se anonimizará y se usará un número de código para identificar a cada sujeto. Todos los participantes firmarán un consentimiento informado previamente para su inclusión en el estudio (ver anexo).

Para la realización de este estudio se tendrán en cuenta los tres principios éticos de respeto, beneficencia y justicia indispensables para estudios que incluyan la participación de seres humanos. Así mismo se obtendrá el consentimiento informado de todos los sujetos que acepten ser enrolados en el estudio, incluyendo su pareja, al tratarse de una población de gestantes, como requisito previo para la realización de cualquier procedimiento del estudio.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD | | | | | | | | RESPONSABLE |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------|
| | JUL | AGO | SET | OCT | NOV | DIC | ENE | |
| 1 Revisión bibliográfica. | X | | | | | | | AUTOR/ASESOR |
| 2 Elaboración del Proyecto de Tesis | | X | | | | | | AUTOR |
| 3 Aprobación del Proyecto de Tesis | | | X | | | | | JURADO |
| 4 Ejecución y Levantamiento de información. | | | | X | | X | | AUTOR/ASESOR |
| 5 Análisis y Procesamiento de los datos. | | | | | | X | | AUTOR/ASESOR |
| 6 Elaboración del informe final. | | | | | | | X | AUTOR/ASESOR |
| 7 Aprobación del Informe Final. | | | | | | | X | JURADO |
| 8. Sustentación. | | | | | | | X | AUTOR |

12. PRESUPUESTO

| Rubro | Específica de Gasto | Medida | Costo Unitario | Cantidad | Costo Total (S/.) |
|------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|
| RECURSOS HUMANOS | 2.3.27.2 99 | | | | |
| Investigadores | | Actividad | 0.00 | 1 | 0.00 |
| Digitador | | Actividad | 0.00 | 1 | 0.00 |
| Análisis de datos | | Actividad | 1,200.00 | 1 | 1,200.00 |
| Asesoría | | Actividad | 2,000.00 | 1 | 2,000.00 |
| MATERIALES DE OFICINA | 2.3.15.12 | | | | |
| Papel Bond A-4 | | Millar | 20.00 | 4 | 80.00 |
| Lápices | | Unidad | 1.50 | 10 | 15.00 |
| Libro de Registro | | Unidad | 14.00 | 3 | 42.00 |
| Rotuladores para las láminas | | Unidad | 4.00 | 6.00 | 24.00 |
| TÓNER PARA IMPRESORA | 2.3.15.11 | Unidad | 300.00 | 2 | 600.00 |
| TRANSPORTE | 2.3.21.2 99 | | | | |
| Movilidad | | Actividad | 4.00 | 150 | 600.00 |
| OTROS RECURSOS | 2.3.22.44 | | | | |
| Internet | | Horas | 2.00 | 100 | 200.00 |
| Impresiones y/o Fotocopias | | Copias | 0.10 | 500 | 50.00 |
| Anillados | | Unidad | 5.00 | 20 | 100.00 |
| TOTAL | | | | | 4,911.00 |

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brutus L, Santalla J, Schneider D, Avila JC, Deloron P. Plasmodium vivax Malaria during Pregnancy, Bolivia. *Emerg Infect Dis*. octubre de 2013;19(10):1605-11.
2. Bôtto-Menezes C, Silva dos Santos MC, Lopes Simplicio J, Menezes de Medeiros J, Barroso Gomes KC, de Carvalho Costa IC, et al. Plasmodium vivax Malaria in Pregnant Women in the Brazilian Amazon and the Risk Factors Associated with Prematurity and Low Birth Weight: A Descriptive Study. *PLoS ONE* [Internet]. 16 de diciembre de 2015 [citado 9 de marzo de 2021];10(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687654/>
3. Garg S, Dewangan M, Barman O. Malaria prevalence in symptomatic and asymptomatic pregnant women in a high malaria-burden state in India. *Trop Med Health* [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 7 de marzo de 2021];48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436977/>
4. Lopez-Perez M, Pacheco MA, Buriticá L, Escalante AA, Herrera S, Arévalo-Herrera M. Malaria in pregnancy: a passive surveillance study of pregnant women in low transmission areas of Colombia, Latin America. *Malar J* [Internet]. 5 de febrero de 2016 [citado 7 de marzo de 2021];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743125/>
5. Tobón-Castaño A, Betancur JE. Malaria grave en mujeres gestantes hospitalizadas entre el 2010 y el 2014 en el departamento de Antioquia, Colombia. *Biomédica*. 15 de junio de 2019;39(2):354-69.
6. Bardají A, Martínez-Espinosa FE, Arévalo-Herrera M, Padilla N, Kochar S, Ome-Kaius M, et al. Burden and impact of Plasmodium vivax in pregnancy: A multi-centre prospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 12 de junio de 2017 [citado 9 de marzo de 2021];11(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481034/>
7. Feleke DG, Adamu A, Gebreweld A, Tesfaye M, Demisiss W, Molla G. Asymptomatic malaria infection among pregnant women attending antenatal care in malaria endemic areas of North-Shoa, Ethiopia: a cross-sectional study. *Malar J*. 11 de febrero de 2020;19(1):67.
8. Tegegne Y, Asmelash D, Ambachew S, Eshetie S, Addisu A, Jejaw Zeleke A. The Prevalence of Malaria among Pregnant Women in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parasitol Res* [Internet]. 2 de mayo de 2019 [citado 15 de marzo de 2021];2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521389/>
9. Yanow SK, Gavina K, Gnidehou S, Maestre A. Impact of Malaria in Pregnancy as Latin America Approaches Elimination. *Trends Parasitol*. 1 de mayo de

2016;32(5):416-27.

10. Carmona-Fonseca J, Maestre-B A. Incidencia de las malarías gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 30 de marzo de 2009;60(1):19-33.
11. Parekh FK, Hernandez JN, Krogstad DJ, Casapia WM, Branch OH. Prevalence and Risk of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* Malaria among Pregnant Women Living in the Hypoendemic Communities of the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* septiembre de 2007;77(3):451.
12. Ramal Asayag C, Pinedo Iglesias P. Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el Hospital Regional de Loreto, Perú. *Acta Médica Peru.* octubre de 2008;25(4):220-3.
13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica.* Octava. Vol. 1. España: Elsevier; 2015.
14. Bandara SMR, Herath HMMTB. Effectiveness of corticosteroid in the treatment of dengue - A systemic review. *Heliyon.* septiembre de 2018;4(9):e00816.
15. da Silva-Nunes M, Moreno M, Conn JE, Gamboa D, Abeles S, Vinetz JM, et al. Amazonian malaria: Asymptomatic human reservoirs, diagnostic challenges, environmentally-driven changes in mosquito vector populations, and the mandate for sustainable control strategies. *Acta Trop.* marzo de 2012;121(3):281-91.
16. Fried M, Duffy PE. Malaria during Pregnancy. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. junio de 2017 [citado 7 de marzo de 2021];7(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453384/>
17. N A, Mm E, E M-C, P M-T, P L, C C. Maternal death from severe malaria due to *Plasmodium vivax*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. junio de 2016 [citado 9 de marzo de 2021];33(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656940/>
18. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2007;7(2):93-104.
19. Bauserman M, Conroy AL, North K, Patterson J, Bose C, Meshnick S. An overview of malaria in pregnancy. *Semin Perinatol.* agosto de 2019;43(5):282-90.
20. Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of *Plasmodium vivax* malaria. *J Vector Borne Dis.* marzo de 2018;55(1):1-8.
21. Wilson ML. Laboratory Diagnosis of Malaria: Conventional and Rapid Diagnostic Methods. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de junio de 2013;137(6):805-11.
22. de Melo GC, Netto RLA, Mwangi VI, Salazar YEAR, de Souza Sampaio V, Monteiro WM, et al. Performance of a sensitive haemozoin based malaria diagnostic test

validated for vivax malaria diagnosis in Brazilian Amazon. *Malar J* [Internet]. 12 de marzo de 2021 [citado 18 de marzo de 2021];20. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953757/>

23. Oyeyemi OT, Sode OJ, Adebayo OD, Mensah-Agyei GO. Reliability of rapid diagnostic tests in diagnosing pregnancy and infant-associated malaria in Nigeria. *J Infect Public Health*. agosto de 2016;9(4):471-7.
24. Mendoza NM, Jaramillo CA, Guhl F, Padilla JC, Rentería MC. Malaria diagnosis by nested PCR. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2001;21(4):320-7.
25. OMS | El informe de este año de un vistazo [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 18 de marzo de 2021]. Disponible en:
<http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/es/>
26. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para el control de calidad del diagnóstico microscópico de malaria. Lima: INS; 2010. (INS - V.O1). Report No.: NTS N°082-MINSA.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

| PROBLEMA | OBJETIVO | HIPÓTESIS | VARIABLES | INDICADORES | ESCALA |
|--|--|---|---------------------------|-------------------|---------|
| General | General | La prevalencia de malaria vivax en gestante de la amazonia al año 2021 es mayor de 5% | Porcentaje de prevalencia | Menor del 5% | Ordinal |
| | 1.Determinar la prevalencia de infección por Malaria vivax en gestantes de la amazonia. | | | Mayor del 5% | |
| General | Específicos | La prevalencia de malaria vivax en gestante de la amazonia al año 2021 es mayor de 5% | Parasitosis | Fortis Sanguíneo: | Ordinal |
| | 1.Conocer la seroprevalencia de infección por Malaria vivax en gestantes de la amazonia | | | Positivo | |
| | 2.Conocer la prevalencia por técnica de frotis de sangre de infección por Plasmodium vivax en gestantes de la amazonia | | | Negativo | |
| ¿Determinar la prevalencia de infección por Malaria vivax en gestantes de la amazonia? | 3.Relacionar los resultados de la serología con el estudio microscópico directo para Plasmodium vivax. | | | Gota Gruesa: | |
| | | | | Positivo | |
| | | | | Negativo | |

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: ESTUDIO TRANSVERSAL DE INFECCIÓN POR MALARIA VIVAX EN GESTANTES EN LA AMAZONIA PERUANA DURANTE LOS MESES DE JUNIO-AGOSTO DEL 2021

Gracias por su interés en esta investigación.

Por favor, lea este formulario o pida que se lo lean. Si decide participar en el estudio le pediremos que firme este formulario de consentimiento. Recibirá una copia que podrá conservar. Se evaluará la comprensión de la información que contiene este documento para asegurarnos de que hemos explicado todo con claridad.

Acerca del estudio

A través de este estudio se pretende aportar conocimientos adicionales sobre la relación existente entre la infección por malaria en la gestación.

Se le está invitando a participar en este estudio porque es una gestante en el tercer trimestre de embarazo que acude a su control prenatal en alguno de los siguientes establecimientos de salud: en los centros de salud I-4 (C.S San Juan) y centro de salud I-3 (C.S Moronacocho, C.S Túpac Amaru, C.S San Antonio, CS Bellavista C.S Santa clara, C.S Cardozo 9 de octubre) de la Provincia de Maynas.

En este estudio participarán de 296 gestantes de forma voluntaria, con la autorización de su pareja/conviviente.

Procedimientos por realizarse

Después de haberle leído, explicado y absuelto todas sus dudas con respecto a este estudio y si usted desea voluntariamente participar se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado.

Los procedimientos por realizarse serán los siguientes:

Análisis Microscópico Directo:

Para el análisis parasitológico se le solicitará que nos proporcione una muestra de sangre, equivalente a dos gotas, para procesarlo mediante técnica de frotis sanguíneo y gota gruesa sobre una lámina porta objeto, para su tinción con Giemsa y posterior observación directa.

Riesgos

No existen riesgos mayores con respecto a su participación en este estudio, sin embargo, podría presentar una ligera incomodidad al momento de tomar la muestra de sangre para la serología.

Beneficios

Usted se beneficiará con los mensajes de prevención y educación con respecto a la parasitosis que se considerarán en este estudio. Así mismo se beneficiará del examen parasitológico que se le realizarán de manera gratuita y se dará tratamiento gratuito y seguimiento en caso de identificar el parásito.

Antes de firmar este consentimiento asegúrese de que:

- Ha leído este formulario de consentimiento o alguien se lo leyó.
- Se le explicó de qué se trata este estudio.
- Se han respondido todas sus dudas o preguntas.
- Usted y su pareja/conviviente aceptan voluntariamente participar en este estudio.

Firma de la Gestante

Nombre de la Gestante:

Fecha:

Firma de pareja/conviviente

Nombre de la pareja/conviviente:

Fecha:

Firma del personal del estudio

Nombre del personal del estudio:

Fecha:

INSTRUMENTO

Código: _____ (DNI)

1.- Edad:

Adolescente _____ Adulto Joven____
Adulto _____

2.- Procedencia:

Rural _____ Urbano _____

3.- Ocupación:

Ama de Casa _____ Trabajo independiente _____

Trabaja para empresa Privada _____ Trabajo para el estado _____

Otros _____

4.- Edad gestacional:

Primer Trimestre _____ Segundo Trimestre _____

Tercer trimestre _____

5.- Controles Prenatales:

< 2 controles _____ De 2 a 4 controles _____

5 controles _____

6.- Número de embarazos

1 a 2 gestaciones _____ 3 a 4 gestaciones _____

5 a más gestaciones _____

7.- Complicaciones de la Gestación

Infección urinaria _____ Anemia de la gestación _____

Enfermedad Hipertensiva de la gestación: _____

Hemorragia de la gestación _____ Amenaza de Parto Prematuro _____

Retardo de crecimiento Intrauterino _____

8.- Comorbilidad:

HTA _____ Asma _____

Desnutrición _____ Obesidad _____

10.- Frotis Sanguíneo:

Positivo _____ Negativo _____

11.- Gota Gruesa:

Positivo _____ Negativo _____