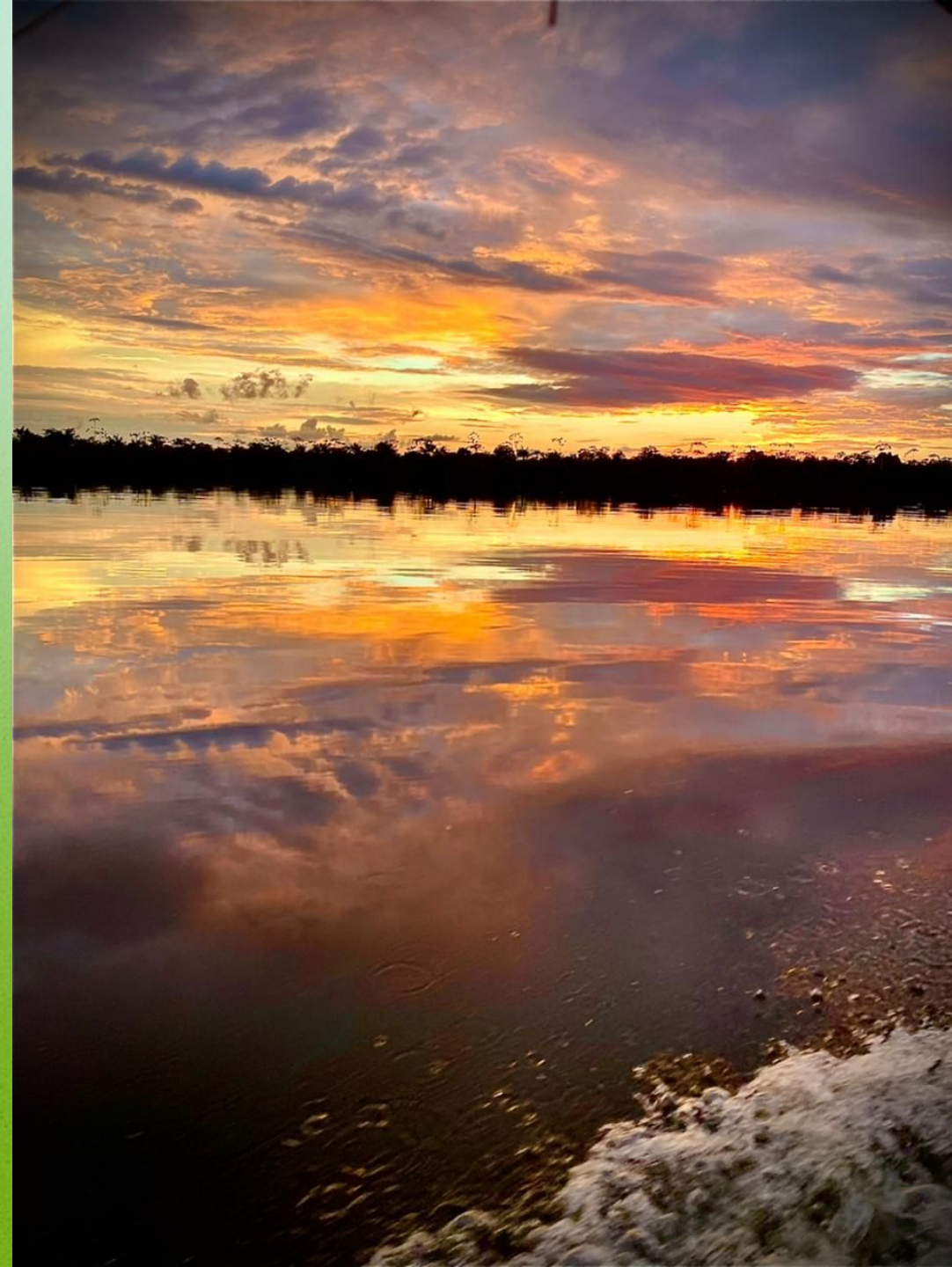


Características clínicas de infecciones asintomáticas por *P.* *vivax* en la Amazonía Peruana

Elizabeth Villasis, Stefano Garcia,
Joaquin Gomez, Julian Torres ,Mitchel
Guzman, Katherine Garro, Ana Maria
Cordova, Carolina Reategui ,Joseph
Vinetz, Dionicia Gamboa y Katherine
Torres

Laboratorio de Malaria
Laboratorios de Investigación y Desarrollo
(LID-UPCH)



ducción

- Falta de consenso de definición de malaria asintomática entre la comunidad científica
- Infecciones asintomáticas probables reservorios de parásitos y propagación de la enfermedad
- Falta de exploración de parámetros bioquímicos y hematológicos clínicos en este tipo de infecciones

DEFINING ASYMPTOMATIC *Plasmodium falciparum* INFECTIONS

The study of asymptomatic infections is still hampered by the lack of standard criteria for defining these infections (4, 11). This is due to the wide range of definitions that complicates the comparison of results across studies (Table 1). The most basic definition seems to be the presence of parasitemia and the absence of malaria symptoms, mainly fever (axillary temperature $< 37.5^{\circ}\text{C}$) (14, 19, 20). This definition is ambiguous and most studies have modified it by incorporating strict inclusion criteria.

tesis

- Individuos infectados por *P. vivax* (Pv) Asintomáticos (Asym) presentan diferentes características epidemiológicas y clínicas y parámetros bioquímicos y hematológicos predictores de adquisición de inmunidad clínica a la enfermedad en comparación con individuos infectados sintomáticos por Pv (Sym)

ESTRATEGIA DE ENROLAMIENTO DE PARTICIPANTES

Barrido poblacional en 10 comunidades de la Amazonia Peruana
(Day 0, D0)
N = 1370



Características de participantes:

- Individuos >18 años
- Sangre de dedo fue colectada para diagnóstico de malaria por qPCR y microscopia

Individuos **SIN** síntomas de malaria pero positivos a diagnóstico de *P. vivax* por qPCR fueron seguidos cada semana hasta día 21 (D21)



Individuos con:

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- **POSITIVO** a *P. vivax* por microscopia y/o qPCR

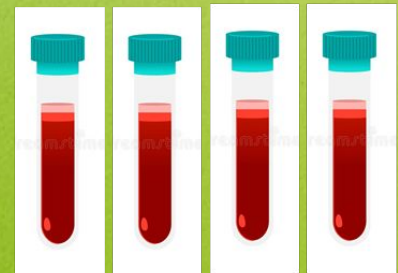
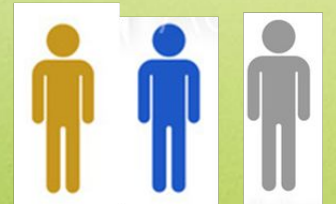
*Todas las personas con diagnóstico microscópico de paludismo positivo recibieron el tratamiento antipalúdico



Individuos con:

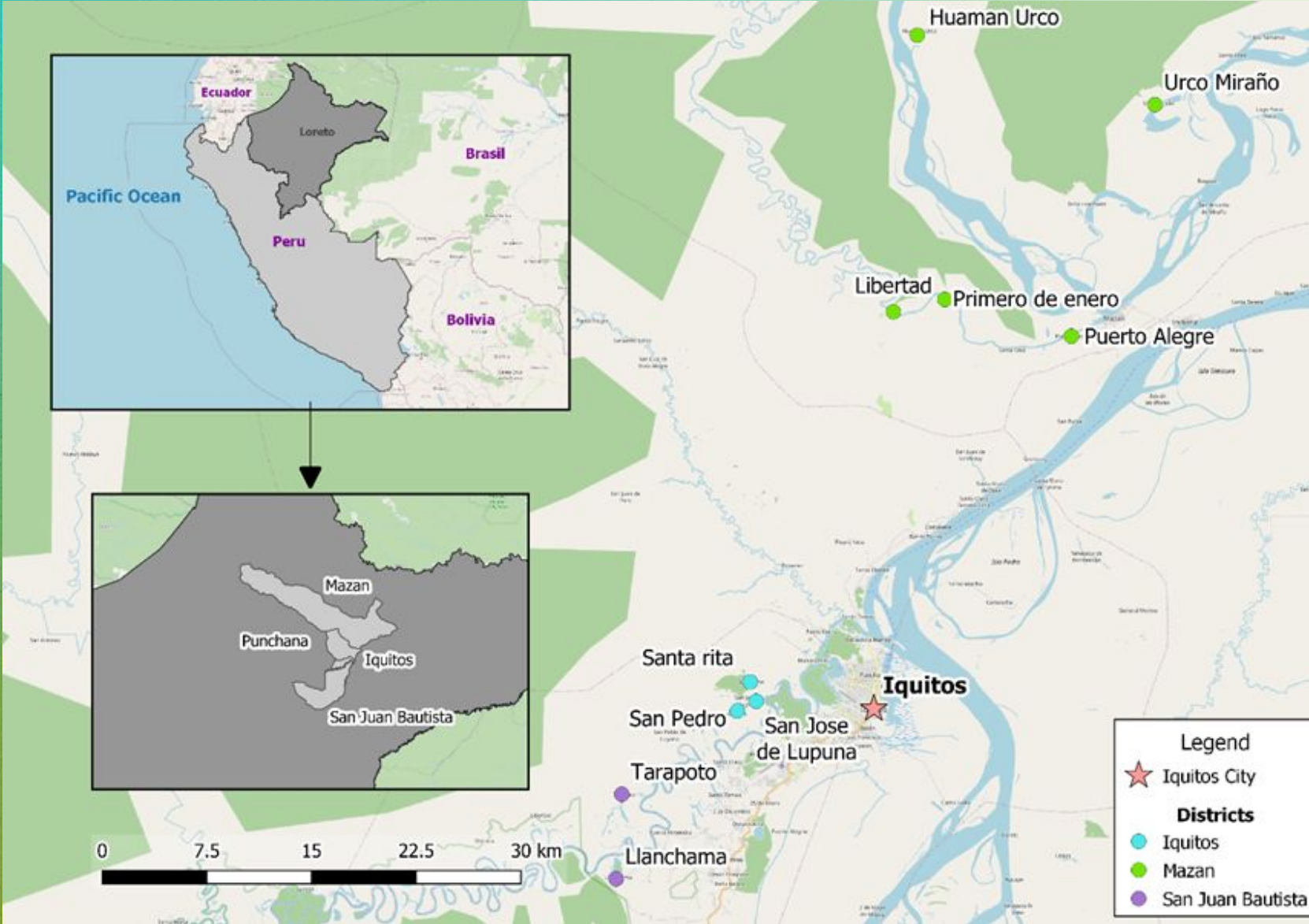
- No historia de malaria durante los últimos 3
- No comorbiridades
- **NEGATIVO** resultados de infección por *Plasmodium spp.* por microscopia y qPCR

Toma de muestra final:
~60 mL of sangre por participante para ensayos bioquímicos/hematológicos e inmunológicos



Resultados 1

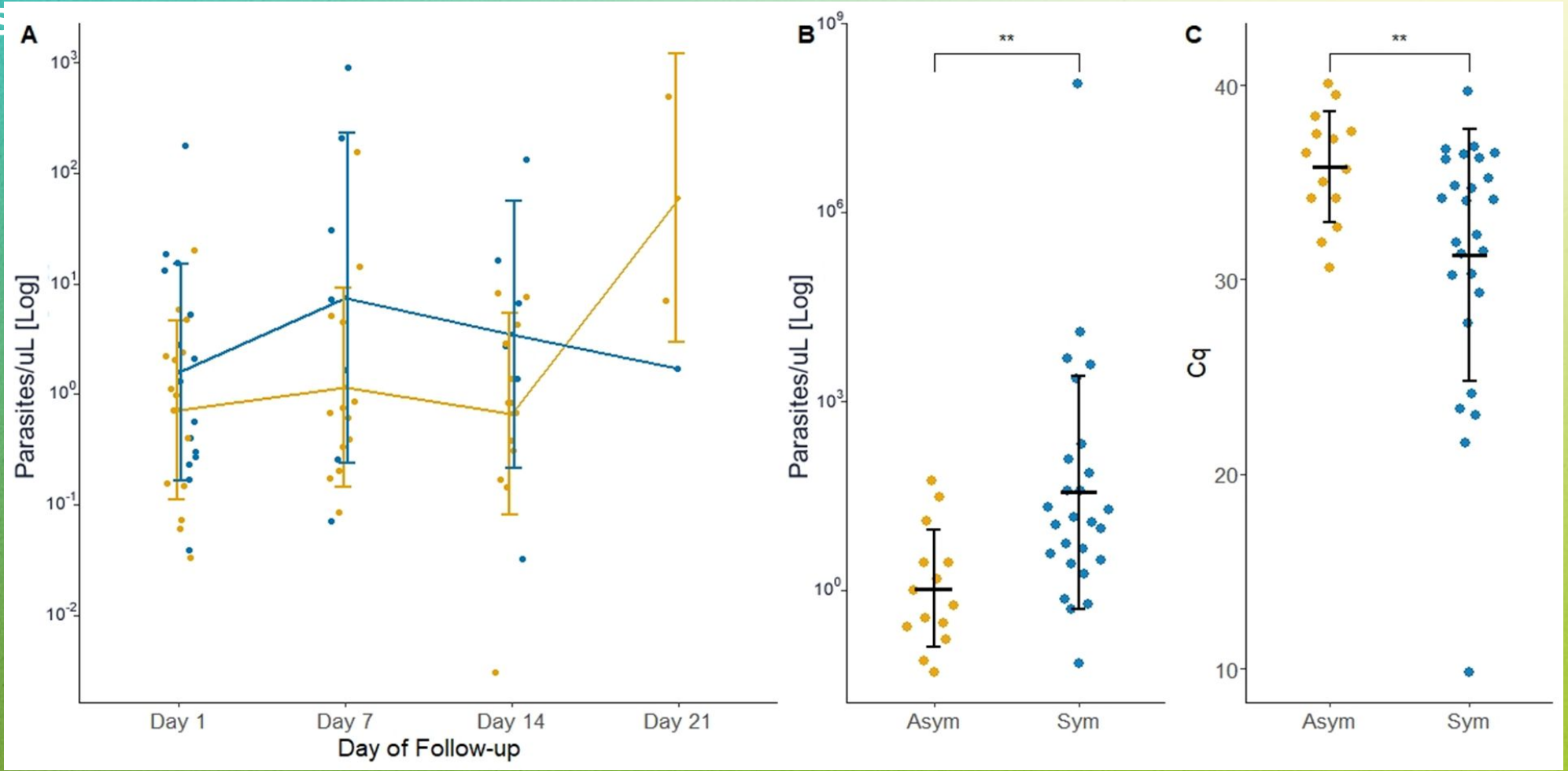
Comunidades de estudio



#	Fechas	Comunidad	District
1	Aug-Sep 2018	Tarapoto	San Juan Bautista
2	Nov-Dec 2018	Santa Rita	Iquitos
3	Abril-May 2019	Llanchama	San Juan Bautista
4	Jun-Jul 2019	Lupuna/ Santa Rita	Iquitos
5	Sep 2019	Libertad/1 Enero/Puerto Alegre	Mazan
6	Nov-Dec 2019	Huaman Urco/Urco Mirano	Mazan
7	Ene-Feb 2020	Lupuna/Sta Rita/San Pedro	Iquitos

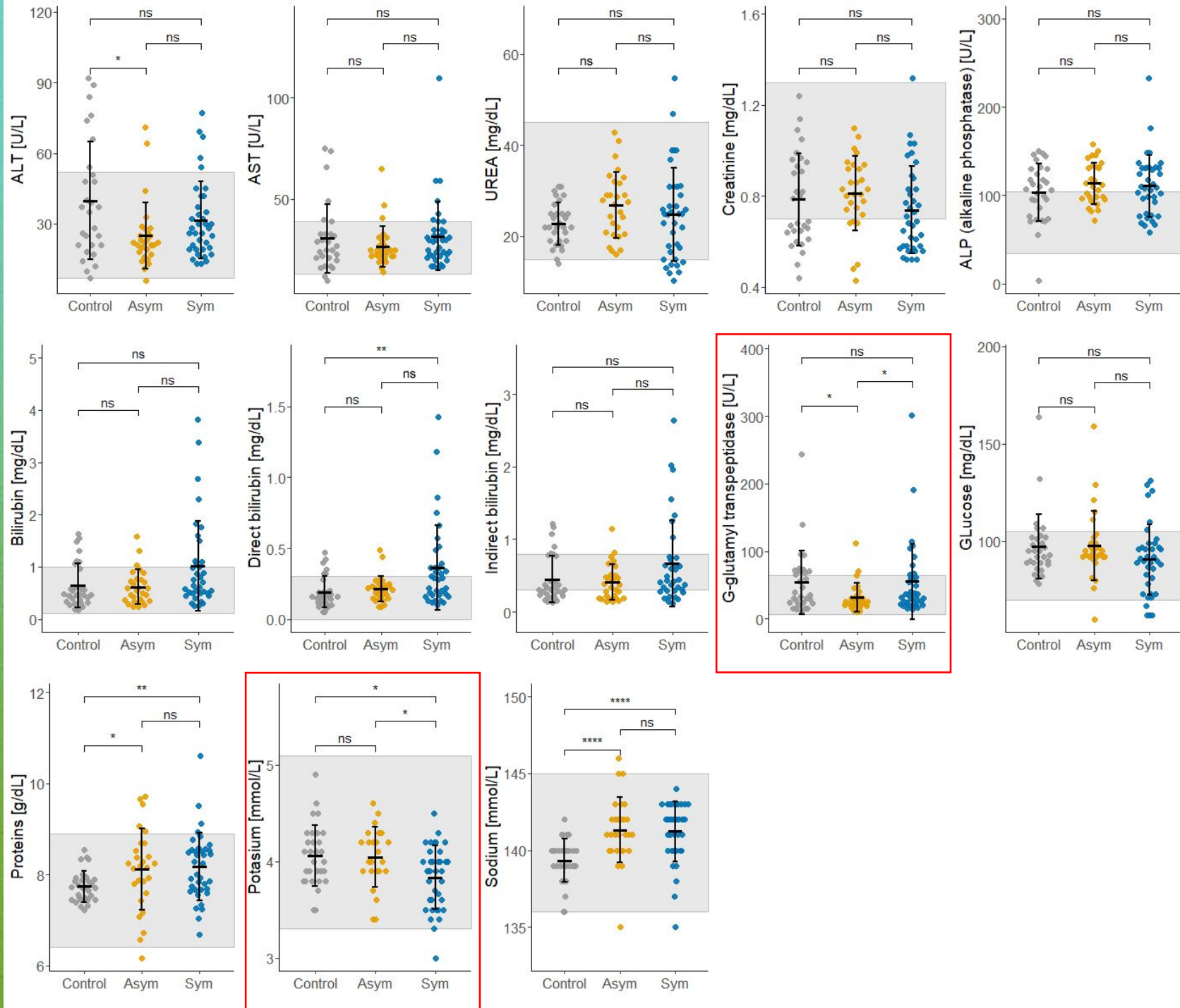
Resultados 2

Individuos asintomáticos con infecciones por *P. vivax* tienen niveles de parasitemia menores en comparación de los detectados en individuos sintomáticos



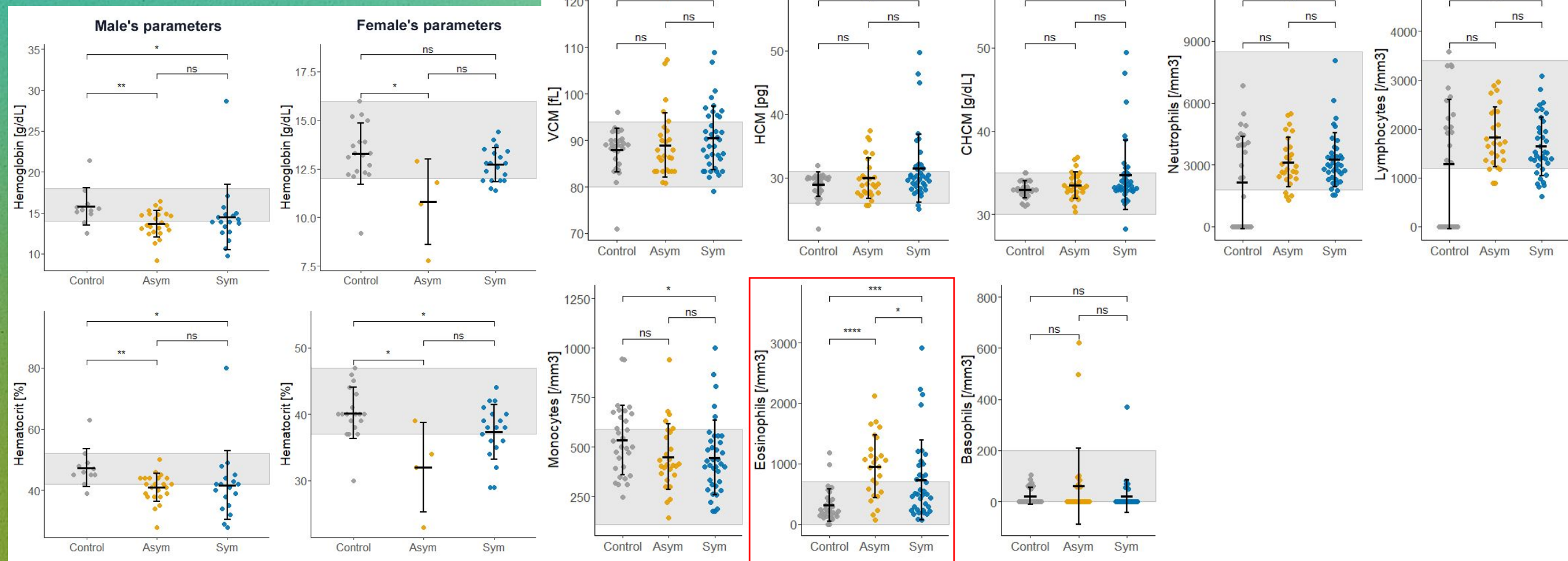
Resultados 3:

- Diferentes parámetros bioquímicos clínicos se exploraron y compararon entre individuos Pv Sym / Asym / Controles.
- Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio Pv Sym vs Asym para los niveles de Gamma-glutamilttransferasa (GGT) y potasio. Aunque la mediana de estos valores no salían fuera del rango normal
- El área gris representa el rango normal de individuos esperados. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$, ns no significativo, prueba de Kruskal Wallis, pos hoc: prueba de Dunn.



Resultados 4:

Diferentes parámetros hematológicos clínicos se exploraron y compararon entre individuos Pv Sym / Asym / Controles



Resultados 5:

Tabla 1. Analisis univariados y multivariados de características sociodemograficas como factores de riesgo asociados a infecciones asintomaticas de *P.vivax*

	Asintomático (n=152)		Sintomático (n=77)		Modelo Univariado			Modelo Multivariado		
	n	%	n	%	OR	p value	95% CI	AOR	p value	95% CI
Estación										
Seca	109	71.7	43	28.3	Ref.					
Lluvia	43	55.8	34	44.2	0.5	0.017	0.28 - 0.88	0.52	0.0273	0.29 - 0.93
Sexo										
Femenino	71	65.1	38	34.9	Ref.					
Masculino	81	67.5	39	32.5	1.11	0.706	0.64 - 1.93			
Edad										
18-28 anos	41	65.1	22	34.9	Ref.					
28-38 anos	30	62.5	18	37.5	0.89	0.779	0.41 - 1.96			
38-48 anos	35	70.0	15	30.0	1.25	0.580	0.57 - 2.81			
>48 anos	46	67.6	22	32.4	1.12	0.756	0.54 - 2.33			
Infección por malaria en el ultimo mes										
Negativo	150	68.5	69	31.5	Ref.					
Positivo	2	20.0	8	80.0	0.12	0.007	0.02 - 0.47	0.12	0.0096	0.02 - 0.51
Historia de viaje en el ultimo mes										
Negativo	98	67.6	47	32.4	Ref.					
Positivo	54	64.3	30	35.7	0.86	0.611	0.49 - 1.53			
Ocupacion en campo (Maderero, Pescador or Granjero)										
Negativo	67	62.6	40	37.4	Ref.					
Positivo	85	69.7	37	30.3	1.37	0.260	0.79 - 2.38			

OR: odds ratio, CI: confidence interval. * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001. Multivariable model: Null deviance: 292.44 on 228 degrees of freedom, Residual deviance: 278.08 on 226 degrees of freedom. AIC: 284.08

Tabla 2 Analisis univariados y multivariados de características de vivienda asociadas a infecciones asintomaticas por *P.vivax*

	Casas de individuos asintomaticos (n=114)		Casas de individuos sintomaticos (n=41)		Univariate model			Multivariate model		
	n	%	n	%	OR	p value	95% CI	AOR	p value	95% CI
Mosquitero con insecticida										
Negativo	16	64.0	9	36.0	Ref.					
Positivo	98	75.4	32	24.6	0.58	0.241	0.24 - 1.49			
Mosquitero sin insecticida										
Negativo	60	78.9	16	21.1	Ref.			Ref.		
Positivo	54	68.4	25	31.6	1.74	0.137	0.85 - 3.65	0.49	0.081	0.22 - 1.08
Numero de dormitorios										
0 - 1 dormitorios	38	66.7	19	33.3	Ref.					
2 dormitorios	39	76.5	12	23.5	0.62	0.263	0.26 - 1.43			
3 dormitorios	17	70.8	7	29.2	0.82	0.714	0.28 - 2.27			
>3 dormitorios	20	87.0	3	13.0	0.30	0.077	0.06 - 1.02			
Numero de camas										
0 - 2 camas	48	72.7	18	27.3	Ref.			Ref.		
3 camas	30	63.8	17	36.2	1.51	0.315	0.67 - 3.40	0.42	0.067	0.16 - 1.05
4 camas	25	92.6	2	7.4	0.21	0.049	0.03 - 0.82	3.51	0.127	0.83 - 24.34
>4 camas	11	73.3	4	26.7	0.97	0.962	0.24 - 3.26	0.64	0.539	0.16 - 2.85
Tipo de casa										
Casa sin paredes o que tenga una, dos o tres paredes sin encerrar completamente una habitación	9	81.8	2	18.2	Ref.			Ref.		
Casa que tiene al menos una habitación cerrada	24	63.2	14	36.8	2.63	0.257	0.57 - 18.86	0.27	0.139	0.04 - 1.32
Casa completamente cerrada	81	76.4	25	23.6	1.39	0.687	0.33 - 9.50	0.75	0.738	0.10 - 3.50
Paredes de madera										
Negativo	7	46.7	8	53.3	Ref.			Ref.		
Positivo	107	76.4	33	23.6	0.27	0.018	0.09 - 0.81	5.85	0.005	1.74 - 20.78
Piso de madera										
Negativo	72	72.7	27	27.3	Ref.					
Positivo	42	75.0	14	25.0	0.89	0.758	0.41 - 1.86			
Techo de calamina										
Negativo	14	66.7	7	33.3	Ref.					
Positivo	100	74.6	34	25.4	0.68	0.444	0.26 - 1.92			
Tipo de agua de abastecimiento										
No agua o no sabe	10	62.5	6	37.5	Ref.					
Agua potable	5	62.5	3	37.5	1.00	1.000	0.16 - 5.75			
Agua de pozo	49	71.0	20	29.0	0.68	0.507	0.22 - 2.23			
Agua de rio o lluvia	37	77.1	11	22.9	0.50	0.258	0.15 - 1.73			
Otros	13	92.9	1	7.1	0.13	0.076	0.01 - 0.92			
Fumigacion										
Negativo	92	75.4	30	24.6	Ref.					
Positivo	22	66.7	11	33.3	1.53	0.314	0.65 - 3.48			

OR: odds ratio, CI: confidence interval. * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001. Multivariable model: Null deviance: 179.10 on 154 degrees of freedom, Residual deviance: 156.78 on 147 degrees of freedom. AIC: 172.78

Conclusiones

- Parasitemias promedio en individuos Pv Asym ~ 10 par/μL o menores
- Diferencias significativas en parámetros bioquímicos y hematológicos
 - Gamma-glutamyltransferasa (GGT) ↑Pv Sym vs Asym↓ (dentro de rango normales)
 - Relacionado a daño hepático en malaria no complicada por *P. falciparum* en Sym (Reuling et al., 2018)
 - Potasio ↑Pv Asym & Controles vs Sym↓ (dentro de valores normales)
 - Reportado en niños y adultos Pv Sym, los valores regresan a valores normales después de tratamiento (Alves-Junior et al., 2020)
 - Valores de hemoglobina & hematocrito ↓↓ Pv Asym & ↓ Pv Sym vs Controles (fuera y dentro de los valores normales respectivamente)
 - Plaquetas ↓ Pv Sym vs Asym & Controles (dentro de valores normales)
 - Otros estudios reportan trombocitopenia en Sym
 - Eosinófilos ↑Pv Asym vs Sym↓ (fuera de valores normales)
 - Correlación con reporte de parásitos intestinales en el 35% de participantes
- Factores de riesgo infección asociados a infección asintomática por *P. vivax*
 - Sexo masculino
 - Historial de infección por malaria
 - Se encontraron mayor número de casos en época de lluvias
 - Casas con > 3 dormitorios y > 4 camas
 - Casa con paredes de madera

Estos análisis preliminares nos llevan a concluir que existen diferencias significativas a nivel epidemiológico / clínico y de biomarcadores bioquímicos y hematológicos entre infecciones Pv Sym y Asym, que necesitan ser exploradas a un nivel más profundo

Agradecimientos: en especial a cada uno de los participantes del estudio!

Beca FONDECYT - Banco Mundial-Doctorado en Ciencias de la Vida (Contrato 08-2018-E033-FONDECYT-BM-Programas de Doctorado en Áreas Estratégicas y G...)



ICEMR Amazonian 2.0

P1:

Dra. Dionicia Gamboa
Dr. Mitchel Guzman
Mg. Roberson Ramirez
Bach. Stefano Garcia
Bach. Joaquin Gomez
Carmen Puemape

P3:

Dra. Katherine Torres
Mg. Katherine Garro
Mg. Ana Maria Cordoba
Lic. Carolina Reategui
Lic. Alessandra Jhonson
Mg. Pamela Rodriguez
Tec. Lab. Yovana Maldonado
Tec. Lab. Roy Tenorio

