

## USO DE PRUEBAS RÁPIDAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS PARA LA DETECCIÓN DE *Plasmodium falciparum* EN DONANTES DE SANGRE EN PERÚ\*

Nancy Arróspide V<sup>1</sup>, Maritza Puray C<sup>1</sup>, Elisa Guzmán S<sup>2</sup>, Milton Verano B<sup>3</sup>, Sigifredo Medina R<sup>4</sup>, Luz Mendizábal A<sup>1</sup>, Sonia Gonzáles G<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el grado de utilidad de la prueba rápida *OptiMal DiaMed®* para diagnóstico de malaria por *Plasmodium falciparum* en donantes de sangre en lugares con alto mediano y bajo riesgo de transmisión de malaria en Perú. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en 8 bancos de sangre de 4 regiones del país. Se evaluó la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba *OptiMal DiaMed®* en un total de 918 donantes de sangre frente a la gota gruesa como prueba patrón de oro. **Resultados:** Se detectó un caso positivo para ambas pruebas, 16 falsos positivos y ningún falso negativo. El *OptiMal DiaMed®*, en este estudio, tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98%, con un valor predictivo positivo de 5,5% y un valor predictivo negativo de 100%. **Conclusiones:** el *OptiMal DiaMed®* tiene buenos niveles de especificidad y sensibilidad, y puede ser utilizada como prueba de tamizaje para diagnóstico de malaria por *Plasmodium falciparum* en bancos de sangre.

**Palabras clave:** Donadores de sangre; *Plasmodium falciparum*; Malaria; Técnicas y Procedimientos Diagnósticos; Peru. (fuente: BIREME)

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the degree of usefulness of *OptiMal DiaMed®* rapid test for diagnosing *P. falciparum* malaria in blood donors in places with high, medium, and low risk for malaria transmission in Peru. **Material and Methods:** A prospective and multicenter study was performed in 8 blood banks in 4 Peruvian regions. Specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value for the *OptiMal DiaMed®* test were assessed in 918 blood donors, comparing this test against the thick blood smear, which is considered as the gold standard. **Results:** One positive case was found in assays, as well as 16 false positives and no false negatives. *OptiMal DiaMed®* in this study had 100% sensitivity and 98% specificity, with 5.5% positive predictive value and 100% negative predictive value. **Conclusions:** *OptiMal DiaMed®* has good specificity and sensitivity levels, and it can be used as a screening test for diagnosing *P. falciparum* malaria in blood banks.

**Key Words:** Blood donors; *Plasmodium falciparum*, Malaria, Diagnostic Techniques and Procedures, Peru. (source: BIREME).

### INTRODUCCIÓN

Gerthard, en 1884, demostró en dos personas que la malaria podría ser transmitida por inoculación de sangre; y, en 1911, Woolsey describe en los Estados Unidos el primer caso de malaria como una consecuencia accidental de transfusión de sangre. Durante los siguientes años estas observaciones fueron más comunes, por lo que la posibilidad de transmisión de malaria por transfusiones sanguíneas es de particular interés clínico y de salud pública<sup>1</sup>.

La incidencia estimada de transmisión de malaria en transfusiones sanguíneas en EE.UU. es de menos de un caso por millón de unidades colectadas, es menor a la del virus de hepatitis B (7 a 32 casos por millón de unidades) y es similar al de hepatitis C o al del virus de inmunodeficiencia adquirida, luego de la introducción de técnicas de ácidos nucleicos para los exámenes de muestras<sup>2</sup>. La FDA y la Asociación Americana de Bancos de Sangre tienen recomendaciones para la exclusión de donantes potencialmente infectados<sup>3</sup>; sin embargo, puede ser difícil obtener información preci-

<sup>1</sup> Laboratorio de Malaria, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Dirección Regional de Salud San Martín.

<sup>3</sup> Dirección Regional de Salud Loreto.

<sup>4</sup> Dirección Regional de Salud Piura.

\* Artículo presentado en el I Congreso Científico Internacional del Instituto Nacional de Salud, 2002, Lima – Perú, cuyo resumen se encuentra publicado en: *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19 (supl): S11.

sa en los viajeros e inmigrantes de ciudades donde se transmite la malaria. A la fecha, no hemos encontrado ningún informe de caso de malaria por transmisión no vectorial en el Perú.

La viabilidad del parásito en sangre almacenada depende de los eritrocitos del hospedero, una serie de estudios llevados a cabo durante 1940 mostró que los parásitos de malaria de todas las especies pueden estar viables, por lo menos una semana; *Plasmodium falciparum* y *P. vivax* pueden ser viables luego de diez días, si la sangre almacenada contiene dextrosa. Los períodos de viabilidad del parásito pueden ser más prolongados, si las unidades contienen adenina<sup>4</sup>.

El período de incubación necesario para que la sangre infectada genere la enfermedad depende de la cantidad de parásitos que hayan sido introducidos; así, el período de incubación para *P. vivax* es de ocho a doce días, si se ha inyectado por vía intravenosa de uno a cinco millones de parásitos y si la dosis inyectada fue de cincuenta a cien millones de parásitos el período de incubación necesario es de uno a tres días; mientras que la infección por *P. falciparum*, usualmente, ocurre entre los siete a trece días<sup>5</sup>.

En condiciones naturales, la infección de malaria en el hombre ocurre cuando el *Plasmodium* es transmitido por picadura de una hembra *Anopheles* infectada, pero también puede adquirirse por transfusión de productos sanguíneos parasitados, tales como: sangre entera o glóbulos rojos empacados, concentrado de leucocitos, concentrado de plaquetas, plasma fresco, por exposición congénita, por empleo de agujas y jeringas contaminadas, en usuarios de drogas intravenosas, mediante transplantes de órganos y por hemodiálisis<sup>6-9</sup>.

La gota gruesa es el método de diagnóstico más utilizado en malaria y presenta una sensibilidad de 80% en los pacientes sintomáticos y mucho menor en los asintomáticos, dado que estos presentan parasitemias muy bajas (entre uno a dos parásitos/mL en sangre), por lo cual no se detectan fácilmente en gota gruesa, pero pueden alcanzar entre 400 000 y 800 000 parásitos por unidad de sangre, cantidad suficiente para producir una infección postransfusional<sup>10-11</sup>.

Por muchos años, el único método de diagnóstico de malaria ha sido la gota gruesa. Actualmente, existen otras pruebas como las inmunocromatográficas, que permiten el diagnóstico directo al igual que la gota gruesa<sup>12-16</sup>, o las pruebas de PCR de ADN o ARN, en las cuales la sensibilidad y especificidad son mejores

que el examen microscópico<sup>17,18</sup>; las pruebas serológicas, como la inmunofluorescencia, pueden ser buenas para excluir donantes, pero se debe tener en cuenta que la presencia de anticuerpos no necesariamente indica la presencia de la parasitemia<sup>19</sup>.

Las pruebas rápidas para diagnóstico de malaria son pruebas que detectan el antígeno parasitario del género *Plasmodium* mediante reacciones antígeno-anticuerpo. Básicamente, estas pruebas son tiras de nitrocelulosa con anticuerpos monoclonales capaces de identificar los antígenos *P. falciparum* y no *P. falciparum* del género *Plasmodium* que parasitan al hombre. Comercialmente, existen dos tipos de pruebas: las que detectan la proteína II, rica en histidina (pfHRP II), y las que detectan la pLDH, que es la enzima lactato deshidrogenasa del parásito. En el presente estudio se usó estas últimas en su presentación comercial de *OptiMal*® en su presentación pocillos de ELISA. Esta prueba, en sus tiras de nitrocelulosa, contiene un *pool* de anticuerpos monoclonales que se dirigen específicamente hacia la pfLDH; luego, esta reacción antígeno anticuerpo es fijada por la presencia de anticuerpos policlonales contenidos en la solución de conjugado en soportes de liposomas, ligados a un colorante que permite la visualización de los resultados en un promedio de veinte minutos<sup>20</sup>.

El objetivo del presente estudio fue el de evaluar el grado de utilidad de la prueba rápida *OptiMal DiaMed*® para diagnóstico de malaria por *P. falciparum* en servicios de bancos de sangre en lugares con alto mediano y bajo riesgo de transmisión de malaria en Perú.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, multicéntrico realizado entre los meses de abril y diciembre de 2001, se llevó a cabo en las unidades de banco de sangre de ocho hospitales de diferentes regiones del país, divididas según su riesgo de transmisión de malaria.

Se calculó el tamaño muestral de acuerdo con la incidencia de malaria en cada zona, según la variabilidad estacional de su transmisión en la fecha de estudio, así como la afluencia de donantes en cada uno de los bancos de sangre.

Se ubicó como zona de alto riesgo de transmisión de malaria a los hospitales de los departamentos de Piura (costa norte) y Loreto (selva occidental), zona de riesgo intermedio al departamento de San Martín (selva nororiental) y de bajo riesgo de transmisión al departamento de Lima<sup>21</sup> (Figura 1).



Figura 1. Lugares de estudio.

Todos aquellos pacientes calificados como donantes aptos en las unidades de banco de sangre de los lugares donde se ejecutó la investigación, eran candidatos para ser parte de la muestra del estudio, es decir, que pasaron previamente por el llenado de la ficha epidemiológica y prueba de hematocrito según las normas del PRONAHEBAS<sup>22</sup>. Participaron todos aquellos donantes que accedieron en forma voluntaria a llenar la ficha de consentimiento informado, se excluyeron las muestras que tuvieron fallas en el procesamiento del *OptiMal Diamed*®<sup>20</sup>.

A cada participante se le extrajo 60 µL de sangre con la cual se procedió a hacer una lámina de gota gruesa como patrón de oro y el *OptiMAL DiaMed*® como prueba de estudio por cada donante, la lectura de estas fue ejecutada por personal experimentado del Laboratorio de Referencia Nacional de Malaria en Lima; en San Martín, Loreto y Piura estuvo a cargo de personal debidamente entrenado.

La gota gruesa se realizó según lo establecido por el programa de malaria<sup>23</sup>; el *Optimal Diamed*® se realizó de la siguiente manera: se colocó dos gotas del *buffer* en un primer pocillo de color lila que contiene los anticuerpos en fase sólida, luego se añadió 4 gotas del *buffer* de lavado en el segundo pocillo, se realizó una punción digital con ayuda de una lanceta y con el capilar del kit se toman 10 µL de sangre y se depositaron en el primer pocillo. Posteriormente, se homogenizó la muestra con el capilar y se insertó la tira. Después de esperar 10 minutos, se transfirió la tira del primer pocillo al segundo y se esperó otros 10 minutos, luego se procedió a leer los resultados de acuerdo con la interpretación de la prueba<sup>23</sup> (Figura 2).

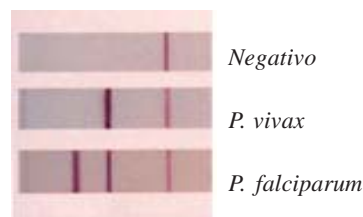


Figura 2. Interpretación de bandas de color de *Diamed OptiMal*®.

Con los datos obtenidos se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con el paquete estadístico Epi Info versión 6.0.

## RESULTADOS

Participaron un total de 918 donantes distribuidos en tres zonas, según riesgo de transmisión (Tabla 1). De todos los donantes, sólo uno fue positivo para malaria por *P. falciparum* en prueba rápida y gota gruesa, el cual procedía de un banco de sangre de Lima, se hallaron 16 falsos positivos con el *OptiMAL Diamed*® distribuidos en las 3 zonas de riesgo de transmisión de malaria de la siguiente manera: 4 en la zona de alto riesgo, 8 en zona de mediano riesgo y 5 en la zona de bajo riesgo.

Se obtuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98% con un valor predictivo positivo (VPP) de 5,5% y un valor predictivo negativo (VPN) de 100% a nivel nacional con el *OptiMAL Diamed*®. (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Recientemente, un trabajo de investigación que incluye el uso de pruebas rápidas en servicios de bancos de sangre ejecutado por Palmer *et al*, aplicaron el *DIAMED Optimal*® en hospitales de Estados Unidos de Norte América encontrando una sensibilidad de 98% y especificidad de 100% con un valor predictivo positivo y negativo de 100% y 99%, respectivamente, en un total de 216 muestras procedentes de pacientes con sospecha de malaria<sup>24</sup>, nuestros datos concuerdan con este estudio, sin embargo, encontramos un caso positivo a *P. falciparum* en Lima, que es una zona de baja transmisión de malaria, lo cual sugiere la opción de incluir en las pruebas de tamizaje de donantes, la ejecución de una prueba rápida para diag-

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según hospital y área de riesgo de transmisión de malaria.

Hospitales	Lugar	Transmisión de malaria	Muestras recolectadas
Hospital Nacional Dos de Mayo	Lima	Bajo	100
Hospital Arzobispo Loayza	Lima	Bajo	90
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Lima	Bajo	278
Hospital del Seguro Social	San Martín	Moderado	60
Centro Materno	San Martín	Moderado	60
Hospital Banda Shilcayo	San Martín	Moderado	60
Hospital Regional de Iquitos	Loreto	Alto	120
Hospital de Apoyo Sullana	Piura	Alto	150

nóstico de malaria que nos permita excluir la posibilidad de calificar como donante a pacientes portadores de malaria. PRONAHEBAS recomienda la ejecución de gota gruesa en zonas endémicas<sup>22</sup>, sin embargo, ésta debe ser extendida a zonas no endémicas, donde el riesgo de transmisión está dado por las tasas altas de migración; este riesgo de transmisión se reporta en diferentes publicaciones en las que los casos han sido detectados por pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que nos traduce la importancia de la transmisión no vectorial en malaria como un problema de salud pública<sup>25,26</sup>.

En los servicios de bancos de sangre de zonas endémicas de malaria, se precisa de un método de diagnóstico rápido que nos permita conocer si la persona calificada como donante tiene o no malaria. La gota gruesa presenta la dificultad que requiere de microscopistas entrenados y necesita de un tiempo determinado para conclusión de resultados, por lo que las pruebas rápidas pueden ser una opción de diagnóstico en pruebas de tamizaje para donantes, fundamentalmente en zonas de mediana y baja transmisión de malaria donde el personal no es suficientemente experimentado por la baja incidencia de casos<sup>7,25-27</sup>.

En las unidades de sangre de los lugares en estudio, se observó que se acepta como donante de sangre a todas las personas que aprueban una ficha

epidemiológica, en la cual, fundamentalmente, se considera el antecedente de procedencia de zona malárica, rechazándose a aquellos que pudieran haber presentado malaria y no recibido tratamiento, sin embargo, se pudo observar que no siempre se realiza gota gruesa a todos los donantes, en su mayoría por disponibilidad de personal entrenado y por factor tiempo.

Es necesario hacer énfasis en el registro de datos importantes en las fichas epidemiológicas de zonas endémicas, como por ejemplo: antecedentes de malaria, tiempo de permanencia en zonas endémicas, si recibió tratamiento, tipo de malaria (*P. vivax*, *P. falciparum* o *P. malariae*) y fármaco con que se trató, entre otros. Asimismo, en los hospitales, es conveniente llevar un registro de datos que nos permita conocer los antecedentes de transfusiones de sangre o de sus hemoderivados y el número de hospitalizaciones. Estos antecedentes podrían ofrecer una mayor seguridad en el uso de sangre para transfusiones y también contribuiría a conocer mejor la verdadera magnitud de este problema<sup>28</sup>. El número de falsos positivos que se encontró en el presente estudio para las condiciones del diseño, demuestran que este método de diagnóstico no reemplaza al diagnóstico de gota gruesa, sino, mas bien, debe ser usado como una prueba de tamizaje aplicable de acuerdo con las ventajas que ofrezca, como en el caso del presente estudio, en el que el factor tiempo y menor complejidad en los pasos de la prueba constituyen elementos claves en el diagnóstico de malaria.

**Tabla 2.** Resultados de las pruebas para la detección de *P. falciparum* en donantes de sangre en Perú.

		Gota gruesa		Total
		Positivo	Negativo	
OptiMAL	Positivo	1	16	17
Diamed®	Negativo	0	901	901
<b>Total</b>		1	917	918

Es conveniente efectuar más estudios de transmisión de malaria no vectorial para conocer la magnitud del problema y también estudios que puedan buscar opciones de protección de las unidades de sangre, como el uso de rayos gamma para eliminar la probable presencia de parásitos transmisores y así evitar el riesgo de transfusión de malaria, como en el estudio experimental ejecutado con ratones por Braz *et al*, en el que

se irradió con rayos gamma a 10 000 y 15 000 rad la sangre infectada antes de introducirla en los ratones, lo cual produjo una tasa de supervivencia parasitaria negativa en ensayos con *Plasmodium berghei*<sup>29</sup>.

Los resultados del presente estudio nos hacen ver la necesidad de incluir pruebas de tamizaje en zonas endémicas y no endémicas de malaria, con objeto de reducir al mínimo el riesgo de transmisión de malaria no vectorial.

El *OptiMal DiaMed*® alcanzó buenos niveles de sensibilidad y especificidad en este estudio por lo que podría ser usado en bancos de sangre como una prueba de tamizaje para presencia o ausencia de malaria; sin embargo, se recomienda utilizar la gota gruesa para confirmación de los resultados positivos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bruce-Chwatt LJ.** Transfusion malaria. Bull World Health Organ 1974; 50(3-4):337-46.
- Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M.** Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. N Engl J Med 2001; 344(26): 1973-78.
- Zoon K.** Recommendations for deferral of donors for malaria risk: letter to all registered blood establishments. Washington, DC: Food and Drug Administration, July 1994.
- Sautet J, Ranque J.** Problems posed by blood donors, potential carriers of *Plasmodium* in non-endemic zones. Transfusion (Paris) 1963; 6: 165-9.
- Boyd MF.** Epidemiology of malaria. In: Boyd MF, editor. Malariology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1949, vol.1, p. 551-608.
- Wernsdorfer WH.** Transfusion malaria and other forms of induced malaria. In: Wernsdorfer WH and McGregor IA. Editors. Malaria. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988. p. 908-12.
- Contreras CE, Pance A, Marciano N, Gonzales N, Bianco N.** Detection of specific antibodies to *Plasmodium falciparum* in blood banks donors from Malaria endemic and non endemic areas of Venezuela. Am J Trop Med Hyg. 1999; 60(6): 948-53.
- Garfield MD, Ershler WB, Maki DG.** Malaria transmissions by platelet concentrate transfusion. JAMA 1978; 240(21):2285-86.
- Talabiska DG, Komar MJ, Wytock DH, Rubin RA.** Post-transfusion acquired malaria complicating orthotopic liver transplantation. Am J Gastroenterol 1996; 91(2): 376-79.
- Saez-Alquézar A, Ramos AM, Di Santi SM, Branquinho MS, Kirchgatter K, Cordeiro IA, et al.** Controle da malária transfusional em região endêmica e não endêmica do Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1998; 31(1): 27-34.
- Organización Panamericana de la Salud.** Régimen legal de bancos de sangre en América Latina: Malaria, Chagas y Hepatitis B. Washington DC: OPS; 1994. Serie de Informes Técnicos N° 18.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, Moody AH, Ries J, Pinder M.** Comparison of a parasite lactate dehydrogenase-based immunochromatographic antigen detection assay (OptiMAL) with microscopy for the detection of malaria parasites in human blood samples. Am J Trop Med Hyg. 1999; 60(2): 173-76.
- Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD et al.** Sensitivity and specificity of dipstick test for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. J Clin Microbiol 1999; 37(3): 721-23.
- Arróspide N, Gutiérrez S, Ylquimiche L, Hermeregildo Y, Palacios A, Alva V, et al.** Assessment of an immunochromatographic assay (ICT malaria *P. falciparum* / *P. vivax*) for diagnosing malaria by health technical personal in three sites in the northwest region of Perú. Am J Trop Med Hyg 2001; 65 (Suppl): 31.
- Iqbal J, Muneer A, Khalid N, Ahmed MA.** Performance of the OptiMAL test for malaria diagnosis among suspected malaria patients at the rural health centers. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(5): 624-28.
- Arróspide N, Gutiérrez S, Guzmán E, Puray M, Gebol M, Ruiz J, et al.** Estudio multicéntrico de *DiaMed OptiMAL*® para el diagnóstico de *P.falciparum* y *P.vivax* en áreas endémicas del Perú-2001. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002; 19(supl): S11.
- Kachur SP, Bloland PB.** Malaria. In: Wallace RB, Editor. Maxcy-Rosenau Last public health and preventive medicine. 14th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1998: 313-26.
- Vu TT, Tran VB, Phan NT, Le TT, Luong VH, O'Brien E, et al.** Screening donor blood for malaria by

- polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(1):44-47.
19. **Sulzer AJ, Wilson M.** The indirect fluorescent antibody test for the detection of occult malaria in blood donors. *Bull World Health Organ* 1971; 45(3): 375-79.
  20. **Moody A.** Rapid diagnosis test for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1): 66 -78.
  21. **Perú, Ministerio de Salud.** Análisis de la situación de salud del Perú. Lima: MINSA; 2002.
  22. **Perú, Ministerio de Salud.** Doctrinas, normas y procedimientos del Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre PRONAHEBAS. Lima: MINSA; 1998.
  23. **Instituto Nacional de Salud del Perú.** Manual de Procedimientos del laboratorio para el diagnóstico de malaria. Lima: Serie de Normas técnicas N° 39; 2003.
  24. **Palmer CJ, Bonilla JA, Bruckner DA, Barnett ED, Millar NS, Haseeb MA, et al.** Multicenter study to evaluate the OptiMAL test for rapid diagnosis of malaria in U.S. Hospitals. *J Clin Microbiol* 2003, 41(11): 5178-82.
  25. **Iqbal J, Sher A, Hira PR, Al-Owaish R.** Comparison of the OptiMal test with PCR for diagnosis of malaria in immigrants *J Clin Microbiol.* 1999; 37(11): 3644 -46.
  26. **Ortiz JM, Humanez J, Pabón A, Blair S.** Prevalencia de anticuerpos antimaláricos en donantes del banco de sangre del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, Colombia. *Biomédica* 1999; 19(4): 303-10.
  27. **Mankhambo L, Kanjala M, Rudman S, Lema VM, Rogerson SJ.** Evaluation of the OptiMAL Rapid Antigen test and species-specific PCR to detect placental *Plasmodium falciparum* infection at delivery. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1): 155-58.
  28. **Obonyo CO, Steyerberg EW, Oloo AJ, Habbema JD.** Blood Transfusions for severe malaria related anemia in a Africa: a decision analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(5): 808-12.
  29. **Braz LM, Amato Neto V, Carignani FL, Fernandes AO, Hamerschlak N, Zuanella LS, et al.** Estudo sobre a eventual utilidade de raios gama na profilaxia da malária transmissível por transfusão de sangue. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(6): 549-52.
- 
- Correspondencia:** Nancy Arróspide Velasco.  
*Laboratorio de Malaria, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.*  
*Dirección: Capac Yupanqui 1400 Lima 11, Perú*  
*Teléfono: (511) 471-9920 anexo 167*  
*Correo electrónico: narrospide@ins.gob.pe*