



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

DENSIDAD PARASITARIA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium* spp.
DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

NAIDIH DEL VALLE SALMEN BOADA Y OSCAR ARTURO CASTILLO
BRITO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2020

DENSIDAD PARASITARIA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium* spp.
DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

Profa. Milagros Figueroa
Asesora

Profa. María Bermúdez
Coasesora

Jurado

Jurado

DEDICATORIA

A

Dios Todopoderoso y a la Virgen del Valle, por ser guías, protectores y confidentes en los momentos más difíciles de mi vida, espero estar siempre bajo su cuidado y que me ayuden a descubrir el camino al éxito y me den la oportunidad de crecer espiritual y profesionalmente.

Mis padres, por su apoyo incondicional, dedicación y amor, he llegado a ser la persona que soy, brindando consejos y siendo un ejemplo a seguir en todo momento.

Toda mi familia, por su presencia en mi vida, e inculcarme los más preciados valores, base de mi formación, y todo el cariño que me han brindado.

Oscar Castillo, mi compañero de tesis, de estudio, mi amigo incondicional, gracias por estar presente en todos aquellos momentos difíciles, así como en los buenos momentos, compartir conmigo todas esas experiencias que nos acompañaron a lo largo del camino y siempre creer en mí.

Mis amigos, Dianexis Cedeño, Yulmar Jiménez, Dubannny Velásquez, Jesús Lugo y Félix Sánchez, por la amistad que me brindaron, así como el apoyo y la ayuda que me brindaron. Sin ustedes, no podría haber afrontado sola la vida universitaria.

Naidih Del Valle Salmen Boada.

DEDICATORIA

A

Dios y a la Virgen María por darme la oportunidad de vivir en este maravilloso mundo lleno de experiencias, historias y amor. Por cubrirme en su manto sagrado y guiarme por el camino correcto y alejado del mal.

Mi madre y a mi padre, que siempre han estado de mi lado, para protegerme y aconsejarme, y por enseñarme los valores que hoy me formaron, gracias por creer en mí. Y a mi hermano, que quiero que sepa que siempre puede contar conmigo.

Mi padrastro, por ser alguien con el que siempre puedo contar en las buenas y en las malas, por ser una persona con tanto amor y cariño que lo comparte con mi mamá y mi hermano, y al que estoy orgulloso de llamar papá.

Mis amigos Freddy Quijada, Eduardo Zaraza, Jesús Lugo, Félix Sánchez y Pedro Brito, que han estado en los momentos más divertidos de mi vida hasta ahora, y con los que siempre puedo contar, sin ellos la vida universitaria hubiera sido aburrida.

Naidih Salmen, por ser un pilar de apoyo, sin ella no hubiera podido superar muchos retos universitarios, estoy muy feliz de haber compartido tantos años con ella, y sin duda espero seguir compartiéndolos. Siempre estás ahí, con el acierto en la sonrisa.

Oscar Arturo Castillo Brito.

AGRADECIMIENTO

A

La Profesora Milagros Figueroa, por su valioso apoyo, orientación, confianza y dedicación que me brindo durante la realización de este trabajo, y por su maravillosa amistad sin la cual no hubiera podido culminar esta carrera.

La Licenciada María Milagros Bermúdez, quien me abrió las puertas de su laboratorio, ofreciéndome no solo su colaboración y las maravillosas enseñanzas que me fueron formando como futura profesional, sino también su amistad y apoyo.

Todos los profesores de Bioanálisis, que me brindaron las herramientas necesarias para convertirme en la profesional que siempre quise ser.

Todos aquellos Licenciados y personal del área de la salud que me ofrecieron su apoyo, conocimientos y orientación durante la recolección y el procesamiento de las muestras.

Naidih Del Valle Salmen Boada.

AGRADECIMIENTO

A

La profesora Milagros Figueroa, por darme la oportunidad de trabajar en este maravilloso proyecto que me permitirá alcanzar mí meta académica, y por su incondicional apoyo y todo el tiempo que dedico en ayudarme como mentora.

La profesora María Bermúdez, por su excelente atención y apoyo durante el muestreo, y las enseñanzas y técnicas que aprendí, gracias por ayudarme en el campo profesional de mi carrera.

Cada uno de mis queridos profesores universitarios, muchas gracias por todo lo que me enseñaron, y convertirme en un profesional.

Oscar Arturo Castillo Brito.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
AGRADECIMIENTO	vi
ÍNDICE.....	vii
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE FIGURAS	x
RESUMEN	xi
INTRODUCCIÓN.....	1
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXO 1	57
ANEXO 2	59
METADATOS.....	61

LISTA DE TABLAS

	Pág
1. Densidad parasitaria estimada por leucocitos y por microlitro de sangre, gota gruesa y extendido fino.....	13
2. Asociación de la intensidad de infección por <i>Plasmodium vivax</i> con los síntomas. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	25
3. Comparación del análisis de varianza para glóbulos rojos ($10^6/\text{mm}^3$) hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	26
4. Asociación de la infección por <i>Plasmodium vivax</i> con diferentes tipos de anemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	28
5. Comparación del análisis de varianza para el recuento de leucocitos (mm^3), segmentados neutrófilos (mm^3), linfocitos (mm^3) y eosinófilos (mm^3) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela,	

	marzo-	junio	de	32
	2019.....			
			
6.	Comparación del análisis de varianza para el recuento de plaquetas (mm ³) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela,			
	marzo-	junio	de	34
	2019.....			
			
7.	GR, Hb, Hto e índices hematimétricos en pacientes con infección por <i>Plasmodium vivax</i> , de acuerdo al grado de parasitemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 37			
	2019.....			
8.	Leucocitos y plaquetas en pacientes con infección por <i>Plasmodium vivax</i> , de acuerdo al grado de parasitemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 39			
	2019.....			
			

LISTA DE FIGURAS

	Pág
1. Prevalencia de <i>Plasmodium</i> spp. en pacientes con síntomas de infección palúdica. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	16
2. Distribución de la densidad parasitaria de los pacientes con infección por <i>Plasmodium vivax</i> . Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	21
3. Distribución porcentual de los signos clínicos presentados por los pacientes con infección por <i>Plasmodium vivax</i> . Cumaná, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.....	23

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la infección por *Plasmodium* spp. y su relación con la densidad parasitaria así como los parámetros hematológicos en los pacientes que asistieron al Centro de Diagnóstico Integral “El Peñón”, al Laboratorio Clínico María Sofía, de El Peñón y, al laboratorio de emergencia del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) de Cumaná, estado Sucre. A cada individuo se le aplicó una encuesta clínico-epidemiológica, previo consentimiento informado, se procedió a tomar una muestra de sangre periférica para la detección e identificación del parásito mediante el uso de las técnicas, gota gruesa y extendido sanguíneo, igualmente se realizó una toma de muestra por punción venosa para el análisis de los parámetros hematológicos, en un analizador de hematología modelo BC-2300 marca Mindray. Se analizaron 167 muestras de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica de las cuales solo 58 (34,73%) resultaron positivas, únicamente se identificó la especie, *Plasmodium vivax*. En lo concerniente a la densidad parasitaria, se evidencia que la mayoría, el 39,66% de los pacientes presentó infección moderada e intensa (31,03%), y solo un pequeño porcentaje con infección leve (29,31%). Los signos clínicos más frecuentes presentados por estos pacientes fueron: fiebre (18,97%), cefalea (17,24%), escalofrío (16,90%), sudoración (15,86%), debilidad (15,52%), mareo (12,41%), y convulsiones (3,10%). Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa entre la debilidad, escalofríos y convulsiones con la intensidad de infección ($p < 0,05$); muy significativa entre la fiebre y la intensidad de infección ($p < 0,01$). Entre el conteo de plaquetas de los pacientes infectados con malaria y los no infectados se halló una alta significancia. Con respecto a la comparación de los parámetros GR, Hb, Hto e índices hematimétricos con diferentes grados de parasitemia, se evidenció una reducción altamente significativa de los GR, únicamente en aquellos pacientes con elevada carga parasitaria ($p < 0,001$).

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo ha afectado la especie humana por varios milenios y aún continúa siendo una de las enfermedades que más morbilidad y mortalidad causan, particularmente en regiones tropicales de países en desarrollo. Es la infección parasitaria más importante, causando más de un millón de muertes al año en el mundo (Campuzano y Blair, 2018). Es causada por hemoparásitos del género *Plasmodium*, anteriormente considerados protozoarios. Es importante recalcar, que hacia la década de los 90, con el advenimiento y aplicación de las técnicas de la microscopía electrónica, moleculares y las herramientas filogenéticas-cladistas y bioinformáticas, se reveló que el supereino Eucariota comprende un grupo heterogéneo, del cual se han realizado múltiples reclasificaciones taxonómicas. Tal es el caso de los apicomplejos, pertenecientes actualmente al reino Chromista, que incluye varias taxas anteriormente consideradas como protozoarios, de gran interés médico-sanitario, económico, veterinario y bio-ecológico (Cavalier-Smith, 2018; Cazorla-Perfetti, 2018).

Del infraphylum Apicomplexa, superclase Sporozoa, superorden: Hemosporidia, género *Plasmodium* (Ruggiero *et al.*, 2015) se han descrito más de 150 especies que infectan diferentes vertebrados, conociéndose cinco especies capaces de afectar a los humanos; *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) y *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*). La mayoría de los casos clínicos son ocasionados por los dos primeros, la infección mixta por más de una especie ocurre en el 5% de los casos. *P. falciparum* es la especie más agresiva en cuanto al cuadro clínico, causando la muerte principalmente por coma o por anemia y *P. vivax* que causa infecciones debilitantes y recurrentes, es muy raro que cause la muerte; ambas especies tienen una distribución global (García, 2007; Ríos *et al.*, 2017).

El incremento en su incidencia en los últimos años es debido a una combinación de varios factores: aumento de la resistencia de los parásitos a la farmacoterapia, aumento de la resistencia del mosquito *Anopheles* a los insecticidas, factores ecológicos y climáticos, como también el aumento de los viajes internacionales a zonas endémicas de malaria por personas susceptibles (Muñoz *et al.*, 2007).

El *Plasmodium* posee un complejo ciclo de vida, que está representado por dos fases, la fase asexual o esquizogonia en el hospedador humano, y otra fase sexual obligatoria dentro del vector, el mosquito. La infección empieza cuando el mosquito hembra del género *Anopheles* infectado con el parásito, se alimenta de la sangre de un hospedador susceptible inoculando en el sistema circulatorio la forma parasitaria llamada esporozoito, el cual viaja hasta invadir las células hepáticas donde se formara otra forma parasitaria llamada esquizontes (Jiménez *et al.*, 2005).

Al transcurrir de 10 a 12 días ocurre la ruptura de hepatocitos infectados y liberan miles de merozoitos (10 000 a 30 000); luego invaden nuevos eritrocitos, dentro de ellos, los merozoitos logran madurar en diferentes estadios: trofozoitos jóvenes, trofozoitos adultos y esquizontes, este último, ya madurado, rompe el eritrocito liberando a los merozoitos, que seguirán invadiendo a otros glóbulos rojos (GR) cada 48 horas (Jiménez *et al.*, 2005; Vásquez y Tobón, 2012).

Solo algunos de estos merozoitos serán capaces de sufrir un proceso de diferenciación sexual denominada microgametocitos y macrogametocitos, que son los que cumplen la fase infectante para el vector. Una vez que un mosquito sano, se alimenta de sangre de un hospedador con macrogametocitos y microgametocitos, el ciclo continúa en el intestino medio del vector, donde ocurrirá la maduración y fertilización de los gametos, formándose así el cigoto, que se transforman luego en

ooquineto, y posteriormente en forma de resistencia (anteriormente ooquiste). Esta última forma parasitaria contiene el producto meiótico y mitótico de un único cigoto, que dará lugar a los esporozoitos que migraran a las glándulas salivales del mosquito, repitiendo así todo el ciclo cuando pique a otro humano en busca de su ingesta sanguínea (Jiménez *et al.*, 2005).

La malaria o paludismo es la expresión clínica que relaciona un hospedador con un parásito, esta infección puede cursar desde asintomática, hasta malaria no complicada, causando malestares generales, fiebre, escalofríos y sudoración; y malaria complicada con hiperpirexia, artralgias, dolor abdominal, esplenomegalia, ictericia, anemia progresiva, confusión, debilidad extrema, deterioro de consciencia hasta coma profundo (malaria cerebral), septicemia, y colapso de varios órganos que llevarían a la muerte (Tobón *et al.*, 2006; Cortés *et al.*, 2016).

Las manifestaciones clínicas se presentan por lo general después de un periodo de incubación que va de 7 a 30 días, posteriores a la picadura del vector parasitado, el periodo de incubación de *P. vivax* es más prolongado y en ocasiones puede presentar recaídas por la persistencia de formas parasitarias en el hígado (hipnozoitos) que pueden activarse semanas o meses después de la infección inicial (Knudson *et al.*, 2015). Los síntomas de la malaria se dan por ciertos factores que alteran su gravedad, en el caso de una infección causada por *P. falciparum* se relaciona su gravedad con, la carga parasitaria y sus abundantes esquizontes circulantes en el sistema, la edad del paciente, una ausencia de inmunidad específica antipalúdica, embarazo, y limitaciones a los servicios de salud pública que puedan agilizar el diagnóstico y tratamiento (Tobón *et al.*, 2006).

Existen hallazgos clínicos y parasitológicos capaces de agilizar el proceso de reconocimiento temprano de una alteración en algún órgano específico, permitiendo identificar a los pacientes con signos de peligros o aquellos que están iniciando

alguna complicación; signos como: orina oscura, oliguria, anuria, palidez y deshidratación se asocian a algún riesgo renal, que junto a una anemia aguda inciden en la función renal (Miranda *et al.*, 2014).

Existen diversos mecanismos implicados en el desarrollo de la malaria complicada, en el caso del *P. falciparum*, sus síndromes se explican por dos mecanismos fundamentales: la obstrucción vascular causada por GR parasitados y la destrucción de eritrocitos; la interacción entre los eritrocitos parasitados y el endotelio, que conlleva a un proceso de activación y estrés endotelial que amplifica la respuesta inflamatoria. Estos intervienen de manera específica en el desarrollo de complicaciones clínicas, por lesionar gravemente órganos como el cerebro, pulmón, riñón y el hígado, lo que genera un compromiso multisistémico ocasionando acidosis metabólica (Vásquez y Tobón, 2012).

El paludismo posee ciertos signos y síntomas clínicos atribuidos a daños ocasionados en diversos órganos, que se agudizan durante el periodo de multiplicación del parásito en el eritrocito, y su estadía en el hígado. Esta infección es capaz de causar lesiones estructurales y alteraciones funcionales y metabólicas, por lo que la clínica dependerá en función del estado inmunitario, características genéticas del hospedador, y por la virulencia y especie del parásito (Vásquez y Tobón, 2012). Cabe resaltar que existen diversas diferencias, mientras que el *P. falciparum* invade una gran cantidad de hematíes, el *P. vivax* se limita a parasitar solo a los reticulocitos y únicamente infecta a hematíes que llevan el antígeno Duffy (Arróspide *et al.*, 2016).

Existen diversos síndromes clínicos por los que se manifiesta la malaria complicada causada por *P. falciparum*, esta forma grave de malaria cursa desde anemia normocítica grave, hipoglicemia, acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia renal aguda (IRA), edema pulmonar agudo, síndrome de distrés respiratorio (SDR), sangrado anormal, coagulación intravascular

diseminada (CID), ictericia y hemoglobinuria. Por otro lado, las infecciones causadas por *P. vivax* siguen un curso benigno, con síntomas más leves. Aunque recientemente se han reportado publicaciones que indican disfunción severa, en uno o más órganos en pacientes con *P. vivax* (Arróspide *et al.*, 2016).

Durante un episodio de malaria se afectan diferentes órganos, lo que resulta en síndromes sistemáticos o localizados. Los cambios hematológicos como anemia y trombocitopenia son muy comunes y se han logrado asociar a infecciones causadas por *P. knowlesi*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Hay evidencia que demuestran existencia entre la correlación de un conteo de plaquetas disminuido con la parasitemia. Se han propuesto varios mecanismos que buscan explicar la trombocitopenia durante un episodio de malaria, que va desde la destrucción de las plaquetas por el sistema inmunitario, baja producción de plaquetas medulares, baja síntesis de trombopoyetina, y órganos como el cerebro y el bazo secuestrando plaquetas. Muchos de estas alteraciones son transitorias y en general, los pacientes se recuperan al recibir tratamiento antimalárico (Martínez y Tobón, 2014).

Las alteraciones más comunes en la malaria son los cambios hematológicos, al jugar un papel importante en la complicación de la enfermedad; usualmente asociadas a anemias, trombocitopenia y numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, como es el caso de la hemoglobina (Hb) la cual es significativamente dependiente de la parasitemia, a mayores parasitemias menores valores de Hb, por lo que su gravedad dependerá de la especie del parásito, el grado de la densidad parasitaria y el estado inmunitario del individuo (González *et al.*, 2009; Mansi *et al.*, 2007).

El diagnóstico microscópico mediante gota gruesa y del extendido de sangre periférica continúa siendo el “estándar de oro” para el diagnóstico parasitológico en la práctica clínica. La gota gruesa es un procedimiento que permite la identificación

del parásito aún en condiciones de baja parasitemia, lo cual la hace una prueba sensible. El extendido de sangre periférica, por su parte, se utiliza principalmente para determinar la especie de *Plasmodium* infectante, representando una prueba más específica, también puede servir para identificar infección mixta y otros parásitos como *Babesia* spp. que pueden confundirse en ocasiones con el cromista. El éxito del diagnóstico va a depender de la sospecha clínica inicial, la experiencia del analista, la parasitemia del paciente, la especie de *Plasmodium* infectante y el tiempo dedicado para su análisis (Campuzano y Blair, 2018).

La densidad parasitaria es una herramienta útil para controlar el estado clínico del paciente palúdico; aquellos laboratorios que realizan un diagnóstico microscópico de malaria, por gota gruesa o extendido fino, están en la capacidad de calcular la densidad parasitaria o parasitemia. La adecuada interpretación de este parámetro aporta datos que permiten relacionar la respuesta terapéutica con la susceptibilidad *in vivo* a las drogas esquizotomicidas sanguíneas. Esta implementación apropiada de la densidad parasitaria confiere la facultad de fortalecer la capacidad del laboratorio de actuar y abordar correctamente el problema de la malaria (Alger, 2001), así como también evaluar el grado de severidad de la infección (Solari *et al.*, 2002).

Aunque es un parámetro de suma importancia, muy pocos laboratorios de análisis clínico lo emplean, sin embargo, se han realizado diferentes investigaciones resaltando su importancia, entre los que vale la pena mencionar: Mansi *et al.* (2007) analizaron la importancia de la parasitemia, su relación con los valores de hemoglobina y anemia en niños internados con malaria por *P. falciparum* no complicada, en el Hospital de Nzega, provincia de Tabora, Tanzania, concluyendo que la edad y la parasitemia fueron predictores significativos de la anemia. Por su parte, González *et al.* (2009) en el estado Sucre, determinaron la relación entre parámetros hematológicos, parasitemia y episodios maláricos, en sujetos infectados

con *P. vivax*, concluyendo que la trombocitopenia demostró ser un indicador de malaria aguda.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2010, a la malaria se le atribuyeron más de 219 millones de casos, provocando cerca de 700 000 muertes (Grillet *et al.*, 2014). Siendo el *P. vivax* el agente etiológico con mayor distribución geográfica, con un total de 2 850 millones de personas en riesgo de adquirirlo en todo el mundo (García *et al.*, 2016).

Durante el año 2017 se registró un gran incremento en los números de casos de malaria en 5 países: Brasil, Ecuador, México, Nicaragua y Venezuela, y se notificaron casos autóctonos de malaria en Cuba y Costa Rica. Representando una seria problemática de salud pública para toda América, donde el 20% de la población total puede tener algún riesgo de contraer malaria, en especial países tropicales como Venezuela, la cual ha reportado un incremento significativo en la morbilidad en los últimos años. Los reportes del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) mencionan que para la fecha del 27 de noviembre del 2017 se le han notificado a la OPS/OMS unos 319 765 casos de malaria lo que represento un exabrupto incremento en los casos ya notificados del año 2016 que fueron de 240 613. Donde el 77% del total de casos notificados del año 2017 fueron debido a *P. vivax*, el 17% debido a *P. falciparum*, 6% por infecciones mixtas y menos del 1% por *P. malariae* (Grillet *et al.*, 2014; OPS/OMS, 2018).

Existe un patrón en la transmisión de la malaria en varias regiones, los cuales dependen del estado del clima, su biogeografía, ecología y las actividades de los residentes de las zonas afectadas, el *P. falciparum* se encuentra asociado a las regiones forestales de Venezuela, mientras que el *P. vivax* aparece en regiones endémicas como las sabanas y zonas costeras (Grillet *et al.*, 2014).

Se sabe que el clima es uno de los factores determinantes en la incidencia de las enfermedades causadas por vectores, en diferentes estudios se ha evidenciado que la transmisión es afectada por los cambios climatológicos, uno de los más notables es el evento climático llamado El Niño-Oscilación del Sur, el cual afecta de una forma drástica las regiones del Pacífico tropical, donde se pronostican incrementos en la temperatura ambiental y lluvias. Además de los cambios ambientales, también se pueden señalar otras causas como la deforestación y su impacto en la proliferación de criaderos del vector, que causan un incremento en la transmisión de la malaria (Sáez-Sáez *et al.*, 2007).

Los casos por infección de *P. vivax* son los más encontrados en la región del estado Sucre, mientras que se cree que las infecciones de *P. falciparum* son importadas desde otras regiones de Venezuela. Uno de los últimos estados en erradicar la malaria es el estado Sucre, donde sus costas, actúan como un área de reproducción de vida marina que genera una fuente de sustento para la población local, la ocupación de estos habitantes es la pesca, estos son los primeros afectados por quedarse fuera de sus hogares por más tiempo, incluso durante la noche, exponiéndose aún más al contacto con el vector transmisor de la malaria. En otros estudios no oficiales se busca relacionar la migración de los jóvenes sucrenses hacia el estado Bolívar en busca de trabajo en minas de oro, donde se han observado casos donde retornan con malaria, esto pudo contribuir a la reintroducción de la malaria al estado Sucre (Zimmerman, 2000). En un estudio realizado por Fermín (2019) en Carúpano, estado Sucre, se evidenció una prevalencia de infección por *P. vivax* de 79,54%, 18,18% por *P. falciparum* y 2,27% de infección mixta *P.vivax/P.falciparum*; por su parte, Mota (2019) reporta en Barcelona, estado Anzoátegui una prevalencia de *P. vivax* de 79,27%, seguido de infección mixta *P.vivax/P.falciparum* (13,41%) y 7,32% *P. falciparum*.

El estado Sucre es uno de los 3 focos palúdicos activos del país, en los últimos años existe un incremento en el número de casos de malaria por *P. vivax*, *P. falciparum* e infección mixta. Pese a que la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección es el análisis microscópico, la densidad parasitaria no es un análisis de rutina, a pesar de que se determina mediante la gota gruesa y/o frotis fino, razón por la cual el presente trabajo de investigación tuvo como propósito estimar la intensidad de la infección en pacientes palúdicos, relacionando dichos resultados con la severidad de las manifestaciones clínicas y parámetros hematológicos, aportando datos actualizados y oportunos de la prevalencia de infección por *Plasmodium* spp. en la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

Para este estudio, se tomaron muestras sanguíneas a todos los pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica sin distinción de sexo y edad, que asistieron al Centro de Diagnóstico Integral “El Peñón”, al Laboratorio Clínico María Sofía, de El Peñón y, al laboratorio de emergencia del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de marzo a junio de 2019. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento anti-palúdico reciente.

A cada paciente, se le solicitó por escrito su consentimiento informado (Anexo 1), previo a la explicación de los objetivos del mismo e información para la toma de muestra sanguínea, en el caso de los niños o menores de edad, sus representantes aprobaron su participación a través de este documento. Además, se les solicitó la información necesaria para llenar la encuesta clínica-epidemiológica (Anexo 2) (Méndez y De Méndez, 1994; Asociación Médica Mundial, 2004; WHO, 2007).

Diagnóstico microscópico de *Plasmodium*

Consistió en la búsqueda del parásito en la sangre del paciente. Las láminas para la gota gruesa y el frotis fino, se prepararon en el momento de la toma de muestras a partir de punciones del dedo pulgar. La gota gruesa facilita el diagnóstico de la infección malárica principalmente cuando la parasitemia es baja, debido a que concentra una mayor cantidad de muestra en un pequeño espacio; por su parte, el frotis fino, permite estudiar la morfología del parásito dentro del hematíe, la existencia de infección mixta y establecer el diagnóstico por especie (Campuzano y Blair, 2018).

Elaboración de la gota gruesa:

Sobre una lámina portaobjetos limpia y desgrasada, se colocaron 3 gotas de sangre obtenidas por punción del dedo pulgar, por punción cutánea, con una lanceta nueva y estéril, previa asepsia de la zona, a todos aquellos pacientes que acudieron por diagnóstico de paludismo. Las láminas fueron rotuladas con el número del paciente. Las muestras se colocaron en un extremo de una lámina portaobjetos, posteriormente se procedió a homogeneizar con la finalidad de desfibrar la muestra de sangre hasta obtener una película gruesa y regular. Se dejó secar la gota gruesa en posición horizontal y después se deshemoglobinizó con agua, para luego realizar la tinción con el colorante de Giemsa (Lynch *et al.*, 1988).

Elaboración del frotis fino:

Para la elaboración de los extendidos, se colocó una gota de sangre obtenida en el mismo momento de la punción del dedo pulgar, la cual se colocó en la misma lámina en donde estaba ubicada la gota gruesa, pero a nivel central. Posteriormente, se sostuvo otra lámina formando un ángulo de 45° y se deslizó para extender la gota mediante un movimiento suave, rápido y uniforme sin levantarla formando una película delgada que se dejó secar (Botero y Restrepo, 2012).

Coloración y visualización de la gota gruesa y el frotis fino:

Una vez secas ambas preparaciones (gota gruesa y frotis fino) se procedió a fijarlas con metanol, luego se procedió a cubrir las láminas con una dilución 1:10 previamente preparada de colorante Giemsa, durante 8 minutos. Finalmente, se lavó con agua destilada y se dejó secar a temperatura ambiente (Noya *et al.*, 2002; OMS, 2014). Las láminas fueron examinadas en el microscopio con el objetivo de 100X usando aceite de inmersión. Los análisis de la gota gruesa y el extendido sanguíneo incluyeron 100 campos de buena calidad; es decir, una preparación solo se consideró negativa una vez que se examinaron atentamente 100 campos en busca de parásitos. Si se encontraron parásitos pero el diagnóstico de la especie no estaba claro, se

examinaron otros 100 campos para identificar una posible infección mixta (OMS, 2014).

Determinación de la parasitemia

Fueron utilizados los recuentos de leucocitos del hemograma del paciente. Para ello se procedió contar leucocitos y parásitos simultáneamente de la siguiente manera: el conteo se detuvo si se llegó a 100 leucocitos/campo y se logró identificar dos o más parásitos. En caso de que solamente se identificara un parásito, el conteo prosiguió hasta que se identificó una estructura más y se tomó el valor de leucocitos contados por campo. Si por el contrario, no se identificaron más parásitos, el conteo se detuvo en 500 leucocitos, utilizando para ello el objetivo de inmersión de 100X (Ash y Orihel, 1987; López y Schmunis, 1988; Alger, 1999; Alger, 2001).

Para calcular la cantidad de parásitos/ μ l de sangre se aplicó la siguiente fórmula:

$$Dp = \frac{Pc \times Lt}{Lc}$$

Donde:

Dp: densidad parasitaria

Pc: parásitos/leucocitos contados

Lt: leucocitos totales/ μ l (hemograma)

Lc: leucocitos contados

Para determinar la densidad parasitaria, se compararon los resultados obtenidos, con los reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Densidad parasitaria estimada por leucocitos y por microlitro de sangre, gota gruesa y extendido fino (Alger, 2001).

Densidad	<i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i>	
	Por 100 leucocitos	Por microlitro	Por 100 leucocitos	Por microlitro
Baja	<10	<800	<10	<800
Moderada	10 - 50	800 – 4 000	10 – 30	800 – 2 400
Alta	>50	>4 000	>30	>2 400

Determinación de los parámetros hematológicos

Las muestras sanguíneas se obtuvieron asépticamente por punción venosa en el pliegue del codo, se extrajeron 5 ml de sangre a cada paciente, que fueron colocados en tubos de ensayo contentivos de dos gotas del anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA) al 10,00%, para la determinación de los parámetros hematológicos (Hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, glóbulos blancos y conteo de plaquetas). Rotulándolos con sus correspondientes datos personales (Krupp *et al.*, 1982; Kaplan y Pesce, 1986).

Métodos utilizados en sangre completa para la determinación de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB) y conteo plaquetario:

Para la determinación de la concentración de la Hb, Hto, número de GR, GB y conteo de plaquetas, se utilizó un analizador de hematología modelo BC-2300 marca Mindray, el cual se fundamenta en dos métodos de medición independiente, el método de la impedancia para determinar los datos de GB, GR y plaquetas, y el método colorimétrico para determinar Hb, el cual durante cada ciclo de análisis, la muestra se aspira, se diluye y se mezcla antes de que se realice la determinación para

cada parámetro. El control de calidad se realizó a diario. La calibración se realizó con muestra de sangre completa reciente, siendo posible calibrar solo los parámetros medidos directamente GB, GR, Hb, volumen corpuscular medio (VCM), plaquetas y volumen plaquetario medio (VPM).

Se le realizó una comprobación por técnica manual a las muestras de los individuos en estudio cuando el equipo emitió algún parámetro fuera de lo normal.

Valores de referencia

Hemoglobina (g/dl): 11,00 - 15,00

Hematocrito (%): 37,00 – 47,00

Glóbulos rojos ($\times 10^6/\mu\text{l}$): 3,50 – 5,00

Volumen Corpuscular Medio (fl): 80,00 – 100,00

Hemoglobina Corpuscular Media (pg): 27,00 – 34,00

Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media: (%): 31,00 – 37,00

Glóbulos blancos ($\times 10^3/\mu\text{l}$): 4,00 – 10,00

Contaje de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$): 100,00 – 300,00

Recuento diferencial

Se realizaron extendidos sanguíneos, los cuales fueron coloreados con Giemsa para posteriormente ser examinados al microscopio con el objetivo con 100X usando para ello aceite de inmersión hasta alcanzar un contaje de 100 células blancas en diversos campos evaluados (OMS, 2014).

Valores de referencia

Neutrófilos: 50,00 – 70,00% / $2,5 - 6,0 \times 10^9/\text{L}$

Linfocitos: 20,00 – 40,00% / $1,2 - 3,0 \times 10^9/\text{L}$

Eosinófilos: 1,00 – 3,00% / $0,05 - 0,3 \times 10^9/\text{L}$

Análisis de datos

Los resultados se presentaron en tablas a través de estadísticas descriptivas. La prevalencia de infección por *Plasmodium* spp. se estimó con la siguiente fórmula:

$$P = \frac{Ct}{Nt} \times 100$$

Donde:

P: prevalencia

Ct: número de individuos infectados en un momento determinado.

Nt: número total de individuos en la población en ese momento determinado.

Como medida de asociación de los hallazgos clínicos con la intensidad de infección, se empleó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) con un nivel de confiabilidad del 95,00%, considerando $p < 0,05$ como significativo. Para comparar las variables estudiadas entre ambos grupos se utilizó el análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) y el test de Kruskal-Wallis para comparar las variables estudiadas a diferentes grados de parasitemia, empleándose el programa estadístico Statgraphics Centurión 18 (Gordis, 2004; Wayne, 2002).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron 167 muestras sanguíneas de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica, con edades comprendidas entre 16 y 68 años, que asistieron al Centro de Diagnóstico Integral “El Peñón”, al laboratorio Clínico María Sofía, de El Peñón y, al laboratorio de emergencia del SAHUAPA de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de marzo a junio de 2019, a los cuales se les realizó el examen gota gruesa y extendido sanguíneo para la identificación de *Plasmodium*. Nótese que del total analizado, el 34,73% (n=58) de los pacientes se encontraban infectados.

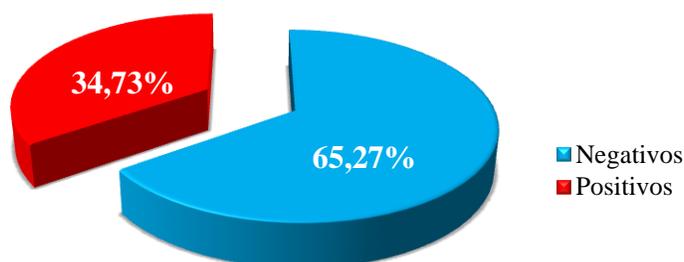


Figura 1. Prevalencia de *Plasmodium* spp. en pacientes con síntomas de infección palúdica. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

En el año 2018, la OMS presentó un estimado de 228 millones de casos de malaria en todo el mundo, comparado con el 2017 que fue de 231 millones de infectados. La mayoría de los casos producidos en el 2018 fueron en la región de África (93,00%), luego la región de Asia sudoriental (3,40%), seguido por la región del mediterráneo oriental (2,10%), y el resto de los casos de malaria esparcidos por el resto del mundo (1,50%). La región de las Américas, registró un aumento, en parte debido a la transmisión de la malaria en la República Bolivariana de Venezuela. A nivel mundial, el 53% de la carga de *P. vivax* se concentra en la Región de Asia

Sudoriental de la OMS, con la mayoría en India (47%). *P. vivax* es el parásito predominante en la Región de las Américas, representando el 75% de los casos de malaria (OMS, 2019).

En Venezuela la morbilidad por malaria es causada esencialmente por *Plasmodium vivax*, en el año 2015 se reportaron 136 402 casos, donde el 73,95% está representado por esta especie. Los principales focos de transmisión de malaria en Venezuela se ubican en 3 zonas, al sureste (estado Bolívar y estado Amazonas) al oeste (los estados Táchira, Mérida, Barinas y Apure) y por ultimo al noreste (los estados Sucre, Monagas, Anzoátegui y Delta Amacuro) (Wide *et al.*, 2016). El estado Bolívar, municipio Sifontes, es el foco que concentra la mayor cantidad de paludismo en el país, casi 80,00% del total de casos ocurren allí (acumula 118 320 del total de 148 670). Las otras entidades con más diagnósticos de paludismo son Amazonas (11 229 casos), Sucre (9 249), Delta Amacuro (5 067) y Monagas (3 043) (Buttons, 2016).

El estado Sucre forma parte de uno de los 3 focos palúdicos activos en el país (foco nororiental). Durante 2000-2002, se originó el mayor número de casos de *Plasmodium* del país, siendo el principal foco el municipio Cajigal, donde se produjeron los más grandes episodios endémicos de la región, esto, moldeó como se comportaría y propagaría la enfermedad en los próximos años, explicando así el aumento de casos en otros municipios (Wide *et al.*, 2016).

La prevalencia reportada en la presente investigación (34,73%) es atribuible en un 100% a *P. vivax*, reflejándose la alta vulnerabilidad de la población analizada, debido a la reducción en el financiamiento del Programa Antimalárico Nacional (MPPS, 2016), como consecuencia de un evidente déficit en políticas públicas para el control de la enfermedad; aunado a graves fallas en el control vectorial. Dicho resultado, es comparativamente menor que los reportados en estudios realizados en

otras regiones del país, incluyendo investigaciones realizadas en el estado Bolívar, por Samuel y Tovar (2019) y Barrada *et al.* (2019) quienes reportaron prevalencias de malaria por *P. vivax* de 56,67% y 77,80%, respectivamente. Mientras que, en el estado Anzoátegui, Ortíz y Sánchez (2016), Oletta *et al.* (2017) y Mota (2019) refieren prevalencias de *Plasmodium vivax* de 66,20%, 76,62% y 79,27%, respectivamente. Por su parte, Fermín (2019) en Nueva Esparta, reporta un 79,54% de prevalencia para *P. vivax* y, Rodríguez (2019) en el estado Sucre, reporta 64,52% de prevalencia.

Para el momento de la realización de la presente investigación, no se presentaron casos de infección por *P. falciparum*, ni infección mixta. Según la OMS (2011), el agente infeccioso predominante en Venezuela es *P. vivax* con más del 80,00% de los casos, seguido por *P. falciparum* con 18,00%; *P. malariae* e infecciones mixtas (*P. vivax/P. falciparum*) completan el 100,00%. Los desplazamientos poblacionales en el país se explican por el resurgimiento de los mineros ilegales, desplazamientos indígenas impulsados por la pobreza y el desarrollo agropecuario en áreas endémicas (Villegas *et al.*, 2006; OMS, 2011).

La malaria es una enfermedad considerada reemergente, asociada con factores de diversa índole relacionados con el parásito, el vector, el hospedador humano y el medio ambiente. La aparición e intensidad de esta enfermedad depende de la interacción de los mismos. Los factores ambientales comprenden las precipitaciones, la temperatura, la humedad, y el agua estancada que favorecen el aumento de la densidad poblacional de los vectores y cambios en sus hábitats. Entre los factores relacionados con el hospedador, se contemplan uso de repelentes, insecticidas, mosquiteros, eliminación de criaderos del vector, lugar del baño diario y uso de ropa protectora. Los factores socioeconómicos y demográficos, comprenden las condiciones de vida, características de las viviendas (tipo y material de construcción), ubicación en zonas inundables y/o en un terreno irregular, el hacinamiento, y el

desplazamiento de la población hacia áreas de exploración y explotación minera de difícil acceso, factores relacionados con los servicios de salud y problemas como la resistencia de los parásitos a los medicamentos antimaláricos y de los vectores a los insecticidas (CDC, 2007)

La ciudad de Cumaná, comparte condiciones propicias y actividades humanas que contribuyen a la diseminación y perpetuación del ciclo biológico del parásito por lo que; la variabilidad climática y su efecto en el incremento de la incidencia de la malaria en el estado Sucre, puede estar asociada a varios factores entomológicos como: incremento de la abundancia y sobrevivencia del vector, reducción del ciclo gonotrófico y por ende, aumento en la frecuencia de ingestas sanguíneas, modificación y calidad de los criaderos del vector y la reducción de la duración del ciclo extrínseco del parásito dentro del vector, lo cual incrementa el tiempo de vida infectiva del mismo. Por otro lado las principales ocupaciones de la población del estado Sucre es la pesca y la agricultura de subsistencia, ambas, hacen que la población se mantenga fuera de sus casas por largos periodos e incluso durante la noche, lo que incrementa la posibilidad del contagio, sobre todo durante la época de cambios climáticos como las lluvias, que generan zonas propicias para el crecimiento del vector (Zimmerman, 2000; Sáez-Sáez *et al.*, 2007; Rodríguez *et al.*, 2013).

Algunos grupos de población corren un riesgo considerablemente más elevado que otros de contraer la enfermedad y presentar manifestaciones graves: los lactantes, los niños menores de cinco años, las embarazadas y los pacientes con VIH/SIDA, así como los emigrantes no inmunes de zonas endémicas, los viajeros y los grupos de población itinerante. El riesgo de transmisión es mayor al final de la estación de lluvias, en el ámbito rural y/o selvático disminuyendo mucho por encima de los 1 500 metros de altitud (Navarro *et al.*, 1991).

En este trabajo de investigación de los 58 casos positivos que se obtuvieron, 2 de las pacientes estaban embarazadas, correspondiendo a un 3,45%. Siendo esta una cifra inferior a lo que señalan Ramal y Pinedo (2008), donde reportan una incidencia de malaria en gestantes del 15,30%, coincidiendo así con la OMS (2019), donde señalan que para el año 2018, 11 millones de mujeres embarazadas dieron a luz a 872 000 niños con bajo peso al nacer (16,00%), además, describen una asociación significativa con el bajo peso al nacer y la prematuridad con la malaria (Arróspide *et al.*, 2016).

El embarazo es una situación fisiológica que puede comprometerse por la infección de malaria incrementando la morbilidad y la mortalidad del gestante, también se pueden presentar diversas alteraciones hemodinámicas, cambios en la presión coloidosmótica, y la presión capilar, condicionan la susceptibilidad a incrementar la permeabilidad capilar e hidrostática, por lo que todo esto puede incrementar los procesos inflamatorios y desarrollar edema pulmonar en la madre, poniendo en peligro su vida (Arróspide *et al.*, 2016).

En lo concerniente a la densidad parasitaria, en la figura 2 se muestra la intensidad de infección de los pacientes con infección por *Plasmodium vivax* evaluados, en la misma se evidencia que la mayoría, el 39,66% de los pacientes presentó infección moderada (n=23) e intensa (31,03%) y solo en un pequeño porcentaje se evidenció infección leve (29,31%).

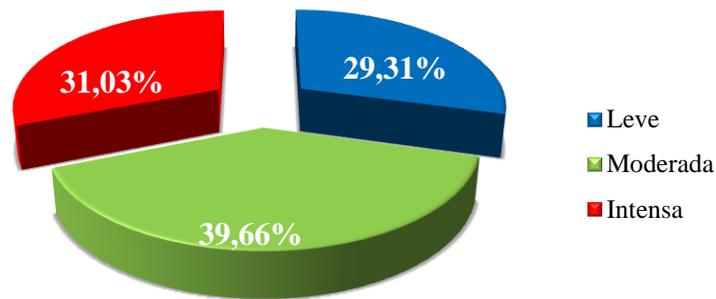


Figura 2. Distribución de la densidad parasitaria de los pacientes con infección por *Plasmodium vivax*. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Los resultados de la presente investigación corresponden con lo reportado por Cáceres *et al.* (2012) en el municipio Barú, Panamá, donde el 25,30% de los pacientes tuvieron infección intensa de *P. vivax*, la gran mayoría con un 40,96% moderada y el 33,73% leve. Sin embargo difieren de las infección por *P. vivax* reportado por Carmona *et al.* (2010), en la región de Urabá, Colombia, en donde 38,00% presentó infección leve, seguido por el 12,00% moderada y el 50,00% que fue la mayoría de los casos intensa.

En cuanto se sospecha de infección palúdica, se deben establecer varios pasos, el primero es determinar si posee o no *Plasmodium*, segundo determinar la especie, y por último, un recuento parasitario que determine la densidad parasitaria, ya que este es un indicador de la gravedad de la infección. La importancia en su determinación relaciona la gravedad de la malaria con la respuesta terapéutica del paciente. Es importante destacar que en regiones endémicas, algunos individuos pueden adquirir cierto grado de inmunidad por lo que pueden tener niveles bajos de parasitemia, si los comparamos con casos no inmunes, como viajeros o inmigrantes (Carmona *et al.*, 2010; Cáceres *et al.*, 2012).

Hay que tomar en cuenta que en zonas de brotes esporádicos de malaria, si incorporamos la gota gruesa y/o con el extendido sanguíneo, junto a medidas de contingencia, fortaleciendo la atención al paciente, podemos evitar que se produzcan nuevos casos de malaria en la zona, ya que el diagnóstico rápido permitiría proporcionar un tratamiento oportuno, evitando su transmisión (Carmona *et al.*, 2010).

En la figura 3, se presenta la distribución de los signos y síntomas clínicos mostrados por los pacientes con infección palúdica, se evidencia en mayor frecuencia: fiebre (18,97%), cefalea (17,24%), escalofrío (16,90%), sudoración (15,86%) y debilidad (15,52%).

Estos hallazgos clínicos son similares a los reportados en diferentes investigaciones (Franklin *et al.*, 2011; Guimarães da Costa *et al.*, 2017; Rodríguez, 2019) en las cuales se observó que los pacientes infectados con *P. vivax* presentaron principalmente fiebre, mialgia, escalofríos y dolor de cabeza, corroborándose los hallazgos del presente trabajo de investigación. Los signos y síntomas de la malaria son inespecíficos, pero los más frecuentes son: fiebre, cefalea, artromialgias, náuseas y vómitos. Puede acompañarse de dolor abdominal, diarrea, tos, astenia y, en casos graves, un rápido deterioro clínico con disnea, coma, crisis comiciales, ictericia, hemorragias, shock y finalmente la muerte, si no se instaura un tratamiento precoz. Se puede confundir con múltiples infecciones víricas, intestinales, neurológicas, respiratorias o hepatitis. Además, los pacientes que han padecido infecciones previas presentan cierta inmunidad, que les protege frente a episodios graves, por lo que pueden permanecer asintomáticos y presentar infecciones submicroscópicas no detectables con las pruebas microbiológicas habituales (Warrell, 2002; Santa-Olalla *et al.*, 2010; Ramírez *et al.*, 2012).

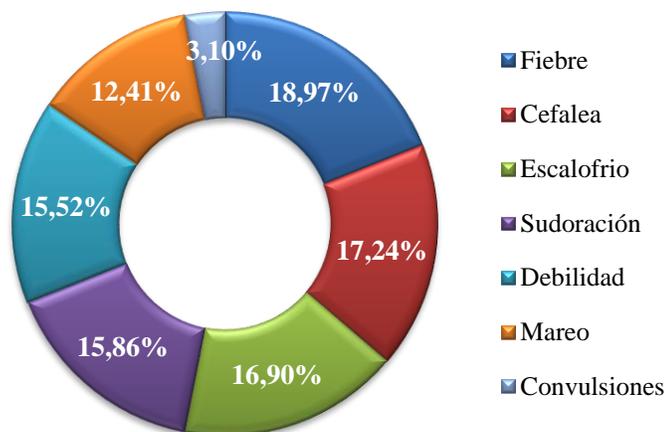


Figura 3. Distribución porcentual de los signos clínicos presentados por los pacientes con infección por *Plasmodium vivax*. Cumaná, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

La fisiopatología de la malaria y las manifestaciones clínicas están estrechamente ligadas a la especie del parásito involucrada y a su ciclo de vida. Los síntomas clásicos de la malaria corresponden con la ruptura del gran número de esquizontes circulantes que liberan merozoítos a la sangre, y después de varios ciclos eritrocíticos aumenta la concentración del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α). Se ha encontrado que con la salida de los merozoítos del esquizonte se liberan múltiples moléculas con capacidad de activar macrófagos, con su consiguiente estimulación, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y altas concentraciones de TNF- α , que generan un estado de inflamación sistémica produciendo los síntomas clásicos de la infección (Campuzano y Blair, 2018).

Las infecciones por *P. vivax* habitualmente tienen un curso benigno y baja letalidad, aunque se han descrito casos de malaria complicada por este parásito; Naing *et al.* (2014), mostraron que puede causar malaria severa en la misma proporción que *P. falciparum*.

El estado inmunológico en el hospedador humano es otro factor determinante en las manifestaciones clínicas de la malaria, especialmente en los adultos residentes en zonas geográficas clasificadas como de moderada a intensa transmisión. Con el paso de los años, los individuos expuestos a la malaria en estas zonas adquieren cierto nivel de protección contra la infección, lo cual reduce el riesgo de desarrollar una forma complicada de la enfermedad, sin conferir protección completa contra la infección. Es por esto que el mayor porcentaje de muertes ocurre en población infantil en el continente africano, catalogado como de intensa transmisión; mientras en zonas de baja transmisión, todos los grupos de edad están bajo riesgo similar de desarrollar manifestaciones clínicas y formas complicadas (Bousema *et al.*, 2004; Campuzano y Blair, 2018).

Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa entre la debilidad, escalofríos y convulsiones con la intensidad de infección ($p < 0,05$); muy significativa entre la fiebre y la intensidad de infección ($p < 0,01$). En lo concerniente a la sudoración, se observa asociación altamente significativa con la parasitemia ($p < 0,001$), la mayoría de los pacientes que presentaron las mencionadas manifestaciones clínicas, presentaron parasitemias de moderadas a elevadas (Tabla 2).

Las manifestaciones clínicas de la malaria son expresión de la parasitemia e inmunidad del paciente, siendo el primero promotor y el segundo mitigador de los síntomas o desencadenante de malaria grave. La parasitemia, puede no ser detectable hasta varios días después de que el paciente comienza a presentar síntomas, especialmente si es inmune y en consecuencia su umbral pirogénico es muy bajo para ser detectado por la gota gruesa. La baja mortalidad producida por *P. vivax* puede ser explicada por la afinidad de estos parásitos a infectar reticulocitos, siendo las parasitemias menores que en la infección por *P. falciparum*, y también a que no

manifiestan propiedades tan marcadas de citoadherencia y secuestro en microvasculatura (Campuzano y Blair, 2018).

Tabla 2. Asociación de la intensidad de infección por *Plasmodium vivax* con los síntomas. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Densidad	Manifestación clínica				χ^2	P
	Si		No			
	N°	%	N°	%		
Fiebre						
Leve	10	18,18	3	100		
Moderada	20	36,36	0	0,00		
Elevada	25	45,45	0	0,00	10,95	0,0042**
Sudoración						
Leve	10	21,74	10	83,33		
Moderada	17	36,96	1	8,33		
Elevada	19	41,30	1	8,33	15,98	0,0003****
Debilidad						
Leve	11	24,44	8	61,54		
Moderada	20	44,44	3	23,08		
Elevada	14	31,11	2	15,38	6,30	0,0428*
Escalofrío						
Leve	14	28,57	6	66,67		
Moderada	18	36,73	3	33,33		
Elevada	17	34,70	0	0,00	6,35	0,0419*

Convulsiones						
Leve	0	0,00	17	34,70		
Moderada	3	33,33	18	36,73		
Elevada	6	66,67	14	28,57	6,35	0,0419*

Nº: número de pacientes; %: porcentaje; *: p<0,05 (significativo); **: p<0,01 (muy significativo), ***: p<0,001 (altamente significativo).

En áreas endémicas, se desarrolla inmunidad contra la malaria con el tiempo, la mayoría de las infecciones, probablemente pueden ser leves y asintomáticas (Malik *et al.*, 2010). Por lo tanto, las personas que parecen sanas pueden ser portadoras del parásito, por lo que las complicaciones son más frecuentes en este tipo de pacientes (Bronzan *et al.*, 2008). En el presente trabajo de investigación, la mayoría de los casos positivos fueron pacientes sintomáticos con parasitemias en su mayoría moderadas y elevadas.

En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos de la comparación del análisis de varianza para GR, Hb, Hto e índices hematimétricos de individuos con infección palúdica y aparentemente sanos. Se observan promedios inferiores para GR y VCM (p<0,01), Hb y CHCM (p<0,001), respectivamente, en los pacientes con paludismo.

Tabla 3. Comparación del análisis de varianza para glóbulos rojos ($10^6/\text{mm}^3$) hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Parámetro	n	\bar{X}	S	Min	Max	Fs	P
GR							
Palúdicos	58	4,12	0,63	2,29	5,60		

Controles	109	4,37	0,41	3,56	5,42	9,26	0,0027**
-----------	-----	------	------	------	------	------	----------

Hb

Palúdicos	58	11,71	1,95	6,80	15,60		
Controles	109	12,61	0,92	11,10	15,80	16,42	0,0001***

Hto

Palúdicos	58	36,72	5,82	21,16	47,00		
Controles	109	36,99	3,12	32,00	48,40	0,16	0,6876 ns

VCM

Palúdicos	58	86,20	7,12	73,80	99,30		
Controles	109	89,04	4,58	77,80	98,10	7,56	0,0066**

HCM

Palúdicos	58	28,36	1,65	25,10	32,40		
Controles	109	29,01	1,77	25,70	33,10	5,26	0,0231*

CHCM

Palúdicos	58	31,87	1,10	30,00	36,80		
Controles	109	33,76	1,52	30,50	37,40	70,12	0,0000***

GR: glóbulos rojos, Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, \bar{X} : media, S: desviación estándar, Fs: valor experimental de Fisher; *: p<0,05 (significativo), **: p<0,01 (muy significativo), ***: p<0,001 (altamente significativo), ns: p>0,05 (no significativo).

En la tabla 4, al asociar los diferentes tipos de anemia con la infección por *Plasmodium vivax*, se evidencia que de los sujetos con infección palúdica, un pequeño porcentaje (17,24%) presentó anemia normocítica/normocrómica. Los

resultados del análisis estadístico indican una asociación significativa con anemia microcítica/hipocrómica (55,17%) ($p < 0,01$) lo que permite inferir que este tipo de anemia está asociada a la infección por *Plasmodium vivax*.

Tabla 4. Asociación de la infección por *Plasmodium vivax* con diferentes tipos de anemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Tipo de anemia	Paludismo		χ^2	P
	N	%		
Normocítica/normocrómica	5	17,24		
Normocítica/hipocrómica	8	27,59		
Microcítica/hipocrómica	16	55,17	23,57	0,0000***

***: $p < 0,001$ (altamente significativo).

Los cambios hematológicos son las alteraciones más comúnmente encontradas en la malaria y juegan un papel importante en la complicación de la enfermedad. La infección está usualmente asociada a anemia, trombocitopenia y a numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, cuya gravedad depende de la especie del parásito que esté implicada, del grado de parasitemia y del estado inmunitario del individuo (Guerrero y Duran, 2013; Taha *et al.*, 2007). La anemia ocasionada por *P. vivax* no es muy intensa, sin embargo existen reportes de casos severos pero con menores complicaciones que la ocasionada por *P. falciparum* (Kochar *et al.*, 2005).

La OMS define como anémicas a las personas que poseen una concentración de hemoglobina menos a 11 g/dl si se trata de niños entre 6 meses y un año; 12 g/dl entre 6 y 14 años; 13 g/dl en los hombres y 12 g/dl en mujeres. La anemia se ha reconocido siempre como una complicación frecuente de la infección palúdica, en vista de que parte del ciclo evolutivo del *Plasmodium* se lleva a cabo en los eritrocitos del hospedador (Campuzano y Blair 2018). El parásito utiliza 3/4 de la hemoglobina presente en los glóbulos rojos, aprovecha la fracción de globina, que la separa de la hematina que, después de transformarse en hemozoína, se acumulará en el citoplasma

en forma de cristales o formaciones amorfas, dentro de vacuolas digestivas residuales. La hemólisis de los glóbulos rojos, es uno de los aspectos más destacados de la malaria, incluso en infecciones benignas. El número de glóbulos rojos destruidos es considerable y tiende a conducir, si la enfermedad continúa, hasta cierto grado de anemia. En las infecciones graves, la anemia se presenta rápidamente, incluso en la fase aguda de la enfermedad, porque en cada esquizogonia eritrocítica pueden estar involucrados de 0,50 a 1,00% de eritrocitos; en la infección por *Plasmodium vivax*, puede presentarse reticulocitosis, poiquilocitosis, anisocitosis, policromatofilia y granulaciones basofílicas (Rey, 2004).

Existen diferentes clasificaciones de anemia (fisiopatológicas y morfológicas), en éste caso en particular, se evaluaron las anemias morfológicas en los sujetos con y sin infección palúdica. Esta clasificación se basa en el tamaño celular, a través de la medición del VCM, de acuerdo con su valor, las anemias pueden ser clasificadas como normocíticas, macrocíticas o microcíticas; en las anemias normocíticas, generalmente normocrómicas, el VCM varía entre 80 y 100 fl. Las anemias macrocíticas (VCM >100 fl) pueden ser megaloblásticas (deficiencia de vitamina B12 y/o folatos) o no megaloblásticas (hemólisis, alcoholismo, insuficiencia hepática, u otras por mecanismos poco conocidos). En las anemias microcíticas, generalmente hipocrómicas (VCM <80 fl y HCM <27 pg/dl), la deficiencia nutricional de hierro son sus principales características (Felisa, 2017).

La anemia observada en el paludismo, es principalmente hemolítica, debido a la destrucción de los eritrocitos provocada por la presencia de los parásitos, sin olvidar que puede ser de origen multifactorial y presentarse junto con diversas helmintiasis intestinales, con otras patologías agudas o crónicas y con alteraciones nutricionales previas. Se reconocen como factores asociados a la manifestación de anemia en poblaciones infectadas con *Plasmodium* los siguientes: dependientes del parásito (endemicidad de la infección, especie parasitaria, retardo del diagnóstico y la

resistencia a antipalúdicos). Dependientes del hospedador (condiciones genéticas, edad, infecciones parasitarias, bacterianas o virales asociadas) y, factores ambientales (déficit nutricional, con deficiencias previas de hierro y micronutrientes que predisponen al hospedador al desarrollo de una anemia más severa) (Becerril, 2011).

En la anemia por *Plasmodium*, en primer lugar, se encuentran involucrados factores relacionados a la infección, como lo son el incremento en la destrucción de los glóbulos rojos, expuestos a lisis por acción de la ruptura de esquizontes maduros, que traería el 10,00% de la disminución del hematocrito; también existe acortamiento en la vida media de los glóbulos rojos, tanto parasitados como no parasitados, con predominio de hemólisis extravascular, particularmente en el bazo, y que se explica por alteraciones en la membrana eritrocítica que inducen fagocitosis, ya sea por macrófagos o por anticuerpos IgM e IgG; por último en este grupo, se encuentra la destrucción de glóbulos rojos no parasitados, producido por lesión de la membrana eritrocítica por reacción inflamatoria frente al *Plasmodium*, producción de radicales libres, y deformabilidad disminuida (Bashawi *et al.*, 2002; Weatherall *et al.*, 2002; Llanos *et al.*, 2004).

En el segundo grupo están los factores dependientes del paciente y externos a la infección, que involucran la alteración en la producción de eritrocitos, debido a la inadecuada respuesta eritropoyética, con alteración en el número y forma de los reticulocitos (Bashawi *et al.*, 2002; Llanos *et al.*, 2004), debido a una ingesta inadecuada o mala utilización del hierro en la dieta, así como pérdida frecuente de sangre en mujeres durante su edad reproductiva y en caso de coinfección con helmintos (*Ascaris*, *Trichuris*, Ancylostomídeos), factor no evaluado en la presente investigación (Maina *et al.*, 2010).

El impacto de la infección por *Plasmodium vivax* en la concentración de hemoglobina varía de insignificante a dramática. Las consecuencias clínicas de la

reducción de éste parámetro dependen de su concentración previa a la infección, es decir, una reducción absoluta de 2 g/dl tendrían más probabilidades de tener consecuencias dramáticas si la hemoglobina inicial fuese de 6 g/dl que si fuera de 12 g/dl (Genton *et al.*, 2008; Tjitra *et al.*, 2008; Kochar *et al.*, 2009).

Los resultados encontrados en la presente investigación reflejan un estado de anemia en los pacientes con paludismo, los cuales coinciden con resultados reportados por otros autores (Rodríguez-Morales *et al.*, 2006; Velásquez *et al.*, 2006; Fermín, 2019; Rodríguez, 2019). Por su parte, la mayor prevalencia de anemia microcítica/hipocrómica, así como de bajos niveles de hemoglobina, se observó en mujeres en edad reproductiva, lo que permite inferir que las bajas concentraciones de los parámetros evaluados pueden deberse a factores propios de los pacientes evaluados como: deficiencia nutricionales previas a la infección, pues en el grupo control también existe un pequeño número de pacientes con anemia, factores que junto a la infección palúdica, aumentan la pérdida de sangre en asociación con la hemólisis de glóbulos rojos parasitados y no parasitados (Weatherall *et al.*, 2002; Maina *et al.*, 2010).

En la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos de la comparación del análisis de varianza para los valores absolutos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos de individuos con infección palúdica y aparentemente sanos. Al aplicar la prueba estadística no se evidencian diferencias estadísticamente significativas para los parámetros evaluados en ambos grupos ($p > 0,05$).

En los resultados obtenidos, aunque el valor promedio de glóbulos blancos para ambos grupos, se encuentra dentro de los valores de referencia, es importante señalar que en el grupo de pacientes con infección palúdica, los valores mínimo y máximo se encuentran fuera de los rangos para esta variable. Estos resultados se encuentran en concordancia con los reportados por Koltas *et al.* (2007) y Fermín (2019) quienes

hallaron leucopenia en individuos con paludismo y con Carmona (2008) que reportó predominio de leucocitosis.

Se observa una disminución de leucocitos al comienzo de la infección, con leucocitosis transitoria durante los paroxismos febriles, relacionados con la carga parasitaria (Guimarães da Costa *et al.*, 2017).

Tabla 5. Comparación del análisis de varianza para el recuento de leucocitos (mm^3), segmentados neutrófilos (mm^3), linfocitos (mm^3) y eosinófilos (mm^3) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Parámetro	n	\bar{X}	S	Min	Max	Fs	P
Leucocitos							
Palúdicos	58	6962,07	1380,20	3400	19800		
Controles	109	6822,94	871,42	5000	8300	0,25	0,6193 ns
Nt							
Palúdicos	58	4565,50	2485,48	1320	18216		
Controles	109	4340,33	708,36	3100	5832	0,78	0,3786 ns
Linf							
Palúdicos	58	2364,59	1121,29	504	5110		
Controles	109	2403,42	513,89	1425	3625	0,09	0,7595 ns
Eo							
Palúdicos	58	43,60	115,67	0	540		
Controles	109	104,38	134,24	0	455	0,27	0,6056 ns

Nt: neutrófilos; Linf: linfocitos; Eo: eosinófilos; \bar{X} : media, S: desviación estándar, Fs: valor experimental de Fisher; ns: $p > 0,05$ (no significativo).

Los mecanismos estudiados para dar explicación a ello son la evidencia en el aumento de citoquinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión en plasma de personas con malaria aguda por *P. vivax* y *P. falciparum*, estas favorecen la diapédesis de los leucocitos, y se cree que la aparición y desaparición observada de las moléculas de adhesión durante la fase aguda de la enfermedad, se puede deber a los movimientos rápidos de las células en sangre y en órganos linfoides, lo cual puede traer como resultado alteraciones en la proporción y el recuento de las células inmunitarias en sangre (González *et al.*, 2009). En el inicio de la infección, estudios han demostrado que el conteo de leucocitos disminuye bruscamente al mismo tiempo que inician los síntomas, pero la misma se ve interrumpida por leucocitosis transitoria en los cuadros febriles (Oh *et al.*, 2001).

En lo concerniente al recuento diferencial, aunque el valor promedio de los neutrófilos, linfocitos y eosinófilos para ambos grupos, se encuentra dentro de los valores de referencia, es importante señalar que en el grupo de pacientes con infección palúdica, los valores mínimo y máximo se encuentran fuera de los rangos para estas variables. El uso de valores absolutos en estudios de investigación, en sustitución del porcentaje (valor relativo), se justifica para evitar diagnosticar falsos niveles de estas células en los casos de una leucocitosis o leucopenia, siendo éste parámetro de mayor rendimiento que el uso de porcentaje, debido a que en este último se consideran 100 células y las cifras absolutas la totalidad de los leucocitos. Por lo que para prevenir conclusiones erróneas al interpretar valores relativos, es más práctico calcular los absolutos mediante la cuenta total de leucocitos (Krause, 1994).

La neutrofilia observada en el presente trabajo de investigación, es comúnmente hallada en pacientes con paludismo, puede obedecer a la liberación acelerada de células provenientes de las reservas de la médula ósea ante la presencia del agente infeccioso, en ocasiones se evidencia la presencia de granulaciones tóxicas. También

se observaron cambios importantes en los valores absolutos de los linfocitos en algunos pacientes, esto puede obedecer al secuestro de los mismos en los nódulos linfáticos y otras partes del cuerpo, al aumento de las citoquinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión en el plasma en este tipo de pacientes y, por otro lado a la apoptosis de los linfocitos, observada en estudios realizados en animales y humanos, pero no se ha demostrado el mecanismo exacto en el que puede ocurrir la muerte celular, ni el impacto que esta tiene en la disminución de los linfocitos (González *et al.*, 2009).

Un pequeño número de pacientes presentó eosinofilia leve, que podría deberse a factores secundarios no evaluados en este trabajo de investigación como la presencia de algunos parásitos intestinales, fenómenos de hipersensibilidad, aunque algunos autores describen la presencia de eosinofilia leve y linfocitos atípicos en la fase de recuperación en pacientes con infección palúdica (O Barret y Reiley, 1971; Perrin y Dayal, 1982).

Con respecto al recuento de plaquetas, en la tabla 6 se presenta los resultados obtenidos de la comparación del análisis de varianza para dicho parámetro, en individuos con infección palúdica y aparentemente sanos. Se observa un promedio de 120 621,00 en el grupo de pacientes con infección palúdica, cifra inferior a la observada en los individuos aparentemente sanos, resultado altamente significativo ($p < 0,001$).

Tabla 6. Comparación del análisis de varianza para el recuento de plaquetas (mm^3) en pacientes con y sin paludismo. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo-junio de 2019.

Parámetro	n	\bar{X}	S	Min	Max	Fs	P
Plaquetas							

Palúdicos	58	120621,00	72153,5	43000	364000		
Controles	109	258670,0	54949,0	197000	371000	191,12	0,0000***

\bar{X} : media, S: desviación estándar, Fs: valor experimental de Fisher; ***: $p < 0,001$ (altamente significativo).

Ríos *et al.* (2005) han propuesto que los casos de trombocitopenia por paludismo, se debe a la destrucción mediada por complejos inmunitarios formados por antígenos de *Plasmodium* spp., e inmunoglobulinas séricas, primordialmente anticuerpos antiplaquetarios de tipo IgG e IgM, en el mismo estudio se reportó que el 77,00% de los pacientes con *Plasmodium vivax* y el 63,00% con *Plasmodium falciparum*, poseían un recuento plaquetario menor a los $150 \times 10^3/\text{mm}^3$. En la investigación realizada por Arboleda *et al.* (2012) se encontró que en promedio general, los casos de malaria tenían un conteo plaquetario de $88 \times 10^3/\text{mm}^3$ el primer día de hospitalización, al segundo día se observó una tendencia en los pacientes donde se obtuvo un descenso en las plaquetas, con un $66 \times 10^3/\text{mm}^3$ promedio.

Generalmente la malaria se puede asociar a numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, en áreas tropicales se ha reportado una conexión entre la malaria y la trombocitopenia, por lo que se demuestra el rol importante que juegan las plaquetas en la malaria complicada y la malaria cerebral, donde se describe a la trombocitopenia como un factor importante en la identificación de la malaria aguda (Guerrero y Duran, 2013). La trombocitopenia es común en la patogénesis de la malaria, principalmente en infección por *P. vivax*, este tipo de pacientes, en general, presentan una disminución en el número de plaquetas debido a la activación de la coagulación, además de los procesos inflamatorios inherentes a la enfermedad (Guimarães da Costa *et al.*, 2017), trabajos de investigación señalan que la máxima trombocitopenia ocurre entre el primer y sexto día de la infección y gradualmente el conteo retorna a la normalidad entre el día 5 al 7 después que cesa la parasitemia (Makkar *et al.*, 2002; Echeverri, 2003; Ríos *et al.*, 2005).

Las anormalidades plaquetarias en la malaria son cualitativas y cuantitativas. En este trabajo de investigación, el recuento de plaquetas se redujo significativamente en individuos con malaria. La fisiopatología de la trombocitopenia en la malaria por *P. vivax* aún no está bien estudiada, algunos estudios proponen la participación de anticuerpos antiplaquetarios (Galindo *et al.*, 2005). Se dispone de información antigua acerca de plaquetas parasitadas por *P. vivax*, vistas desde microscopia electrónica de dos pacientes infectados, el cromista penetra probablemente después de que las plaquetas han sido desprendidas de megacariocitos, porque estos últimos tienen una estructura celular normal, incluso en los pacientes altamente parasitados. La parasitemia de las plaquetas es otra de las teorías por las que existe trombocitopenia en la malaria (Fajardo *et al.*, 1974). También se ha especulado acerca de la supresión medular, debida a la pancitopenia, es decir el número disminuido de todos los componentes sanguíneos (trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia), pero aún faltan estudios para demostrar esta hipótesis, por lo que no tiene validez en el ámbito científico (Ríos *et al.*, 2005).

Con respecto a la comparación de los parámetros GR, Hb, Hto e índices hematimétricos con diferentes grados de parasitemia, se evidenció una reducción altamente significativa de los GR, únicamente en aquellos pacientes con elevada carga parasitaria ($p < 0,001$) (Tabla 7).

Se observó una disminución significativa en la concentración de glóbulos rojos en pacientes con elevada parasitemia, resultado en concordancia los presentados en una investigación realizada por Guimarães da Costa *et al.* (2017), quienes además evidenciaron una reducción significativa de la hemoglobina y el hematocrito en los pacientes evaluados; en el presente trabajo de investigación, a pesar de que los parámetros Hb y Hto no evidenciaron significancia estadística, se observó una disminución de dichos parámetros en los pacientes con elevada carga parasitaria. Por

su parte, Kotepui *et al.* (2015) reportan que el recuento de glóbulos rojos y la hemoglobina se redujeron significativamente en pacientes con parasitemia alta en comparación con aquellos con grupos de parasitemia baja y moderada ($p < 0,05$), mientras que los índices hematimétricos VCM y HCM se redujeron significativamente en pacientes con parasitemia moderada en comparación con aquellos con grupos de parasitemia baja y alta ($p < 0,05$), resultado que difiere del obtenido en la presente investigación, en donde los índices hematimétricos se mantuvieron dentro de los parámetros de referencia, a diferencia del CHCM, que se presentó disminuido en algunos pacientes con parasitemia baja y alta.

Tabla 7. GR, Hb, Hto e índices hematimétricos en pacientes con infección por *Plasmodium vivax*, de acuerdo al grado de parasitemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo- junio de 2019.

Parámetro	Parasitemia			P
	Leve ($\bar{X} \pm S$)	Moderada ($\bar{X} \pm S$)	Alta ($\bar{X} \pm S$)	
GR	4,52E6 \pm 0,50E6	4,36E6 \pm 0,42E6	3,72E6 \pm 0,61E6	0,0001 ***
Hb	13,5 \pm 1,47	12,19 \pm 1,17	10,43 \pm 1,84	0,3355 ns
Hto	40,75 \pm 4,13	38,38 \pm 3,44	33,11 \pm 6,02	0,2216 ns
VCM	90,31 \pm 4,03	88,12 \pm 3,70	88,93 \pm 5,37	0,7921 ns
HCM	29,35 \pm 1,59	27,99 \pm 1,44	28,04 \pm 1,63	0,4958 ns
CHCM	32,50 \pm 1,57	31,77 \pm 0,77	31,56 \pm 0,83	0,8606 ns

GR: glóbulos rojos, Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; \bar{X} : media, S: desviación estándar; ns: no significativo ($p>0,05$).

Las condiciones anémicas son comunes en pacientes con malaria severa causada por *P. vivax*. En general, los valores de GR, Hb y Hto disminuyen en estos individuos (Rodríguez *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2008). En algunos casos, los pacientes son sometidos a transfusiones de concentrados de glóbulos rojos debido a la gravedad de la anemia. Se sabe que el aumento de carga parasitaria puede causar una disminución en el número de GR, debido a la ruptura de estas células durante los ciclos asexuales, el secuestro esplénico de glóbulos rojos infectados y por formación de rosetas (Poespoprodjo *et al.*, 2009; Menard *et al.*, 2010).

La anemia puede considerarse como una medida del impacto acumulativo de la malaria en un paciente individual. A niveles más altos de parasitemia, la hemólisis excesiva de glóbulos rojos parasitados puede provocar anemia; este mecanismo no es concluyente, pero dos posibles causas de estas alteraciones son el aumento de la hemólisis o la disminución de la tasa de producción de eritrocitos. Además, la parasitemia alta, incluso sin complicaciones, puede conducir a mortalidad, que puede alcanzar hasta el 50% en pacientes con parasitemia superior al 10% en áreas de baja transmisión (Weatherall *et al.*, 2002; Fowkes *et al.*, 2008). Aunque la parasitemia es típicamente más baja en infecciones por *P. vivax*, en comparación con infecciones por *P. falciparum*, el número absoluto de GR eliminados de la circulación y, por lo tanto, el grado de anemia resultante de la infección por las dos especies, es a menudo similar, esto es porque en la malaria por *P. vivax*, aproximadamente 34 células no infectadas se eliminan por cada una célula infectada, mientras que en la malaria por *P. falciparum*, esta relación es más cercana a 8-1 (Douglas *et al.*, 2012).

En los concerniente a la comparación de los parámetros leucocitos y plaquetas con diferentes grados de parasitemia, no se evidenció significancia ($p>0,05$) entre los parámetros evaluados (Tabla 8).

Tabla 8. Leucocitos y plaquetas en pacientes con infección por *Plasmodium vivax*, de acuerdo al grado de parasitemia. Cumana, estado Sucre, Venezuela, marzo-junio de 2019.

Parámetro	Parasitemia			P
	Leve ($\bar{X}\pm S$)	Moderada ($\bar{X}\pm S$)	Alta ($\bar{X}\pm S$)	
Leucocitos	7106,67±2266,04	7655,56±3484,96	6376,00±1450,93	0,2670 ns
Plaquetas	134800±97076,00	140222±78953	98000±38795	0,3532 ns

\bar{X} : media, S: desviación estándar; ns: no significativo ($p>0,05$).

En lo concerniente a los leucocitos, Kotepui *et al.* (2015) reportan recuentos significativamente mayores en pacientes con parasitemia alta en comparación con aquellos con parasitemia baja y moderada, a diferencia de esta investigación, en la que éste parámetro se ubicó dentro de los parámetros de referencia. Diferentes autores describen la reducción en el número de GB en pacientes con malaria (Michon *et al.*, 2007; Lin *et al.*, 2010). Sin embargo, en individuos con malaria severa por *P. vivax*, Rodríguez-Morales *et al.* (2006) observaron un aumento en el número de leucocitos.

Se han informado algunos cambios en la distribución de leucocitos totales y el recuento diferencial durante la fase aguda de la infección palúdica, también como el retorno a los valores normales durante la fase de convalecencia, existiendo una clara tendencia a la normalización de los valores después de la resolución de la enfermedad, lo que significa que el recuento de leucocitos podría ser utilizado como

indicador del progreso de la enfermedad, proporcionando orientación para su gestión; observándose una disminución de este parámetro al comienzo de la infección, con leucocitosis transitoria durante paroxismos febriles, relacionado con la carga parasitaria (Tobón *et al.*, 2015).

En lo que respecta a las plaquetas, en el presente estudio todos los pacientes con paludismo presentaron trombocitopenia, con mayor énfasis en aquellos sujetos con parasitemias elevadas, por lo que este último parámetro no es determinante en la disminución de las plaquetas. La trombocitopenia es común en la patogénesis de la malaria, principalmente en infección por *P. vivax*, estos pacientes en general, presentan una disminución en dicho parámetro debido a la activación de coagulación, además de los procesos inflamatorios inherentes a la enfermedad (Guimarães da Costa *et al.*, 2017).

La densidad parasitaria influyó sobre el número de glóbulos rojos en los pacientes infectados, observándose además concentraciones disminuidas de Hb y Hto en sujetos con parasitemia alta, resultado esperado, porque se está en presencia de una anemia hemolítica por ruptura de hematíes parasitados; sin embargo la parasitemia no es un factor determinante en la variación de los valores de leucocitos y plaquetas. La principal limitación de este trabajo de investigación es que no se descartaron otros factores que pueden afectar los parámetros hematológicos, tales como infecciones bacterianas, víricas y helmintiasis, así como deficiencias de micronutrientes y antecedentes genéticos de los pacientes, que junto con la infección palúdica pueden ocasionar la alteración de los parámetros evaluados.

CONCLUSIONES

En el Centro de Diagnóstico Integral “El Peñón”, el laboratorio Clínico María Sofía, de El Peñón y, el laboratorio de emergencia del SAHUAPA de Cumaná, estado Sucre, se identificó únicamente la especie, *Plasmodium vivax*.

Se analizo un total de 167 muestras de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica de las cuales solo 58 (34,73%) resultaron positivas.

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas para los parámetros hematológicos evaluados en ambos grupos (pacientes positivos y controles), cuyos valores promedio estuvieron dentro de sus valores de referencia.

De la población estudiada, el 39,66% de los pacientes presento una densidad parasitaria moderada, mientras que el 31,03% fue intensa y el 29,31% leve.

Los signos clínicos presentados por los pacientes fueron: fiebre, cefalea, escalofrío, sudoración, debilidad, mareo, y convulsiones.

Comparando los parámetros GR, Hb, Hto e índices hematimétricos con diferentes grados de parasitemia, se evidenció una reducción altamente significativa de los GR, únicamente en aquellos pacientes con elevada carga parasitaria. A pesar de la disminución de GR en pacientes con elevada parasitemia, los parámetros de Hb y Hto no evidenciaron significancia estadística; mientras que los índices hematimétricos se mantuvieron dentro de los parámetros de referencia, solo el CHCM, se presentó disminuido en algunos pacientes. En lo concerniente a los parámetros, leucocitos y plaquetas, no se evidenció significancia entre estos y la densidad parasitaria.

Se observó asociación significativa entre la debilidad, escalofríos y convulsiones con la intensidad de infección, y muy significativa entre la fiebre y la intensidad de infección. En cuanto a la sudoración, se observó asociación altamente significativa con la parasitemia, la mayoría de los pacientes presentaron parasitemias de moderadas a elevadas.

BIBLIOGRAFÍA

Alger, J. 1999. Diagnóstico microscópico de la malaria: gota gruesa y extendido fino. *Revista Médica Hondureña*, 67: 216-218.

Alger, J. 2001. Densidad parasitaria en malaria: Métodos de determinación y su interpretación. *Revista Médica Hondureña*, 69: 118-120.

Arboleda, M.; Pérez, M. F.; Fernández, D.; Usuga, L. y Meza, M. 2012. Perfil clínico y de laboratorio de pacientes con malaria por *Plasmodium vivax*, hospitalizados en Apartadó, Colombia. *Biomédica*, 32(1): 58-67.

Arróspide, N.; Espinoza, M.; Miranda, E.; Mayta, P.; Legua, P. y Cabezas, C. 2016. Muerte materna por malaria grave por *Plasmodium vivax*. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33(2): 368-372.

Ash, L. y Orihel, T. 1987. *Parasites: a guide to laboratory procedures and identification*. ASCP Press, Chicago.

Asociación Médica Mundial. 2004. *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asamblea General de la AMM, Tokio.

Barrada, Y.; Castillo, P.; Mata, M.; Rojas, G.; Mejía, R; Pérez, L. y Ortega, R. 2019. Malaria en indígenas del Bajo Caura, Municipios Sucre y Cedeño, Estado Bolívar, Venezuela. *Revista Venezolana de Salud Pública*, 7(1): 17-25.

Bashawi, L.; Mandil, A.; Bahnassy, A. y Ahmed, M. 2002. Malaria: Hematological aspects. *Annals of Saudi Medicine*, 22(1): 5-6.

Becerril, M. 2011. *Parasitología médica*. Segunda edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. México.

Botero, D. y Restrepo, M. 2012. *Parasitosis Humanas*. Corporación de Investigaciones Biológicas. Quinta edición. 735. Medellín, Colombia.

Bousema, J.; Gouagna, L.; Drakeley, C.; Meutstege, A.; Okech, B.; Akim, I.; Beier, J.; Githure, J. y Sauerwein, R. 2004. *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage in asymptomatic children in western Kenya. *Malaria Journal*, 3(18): 1-6.

Bronzan, R.; McMorrow, M. y Kachur, S. P. 2008. Diagnosis of malaria. *Molecular Diagnosis and Therapy*, 12(5): 299–306.

Buttons, S. 2016. Malaria en Venezuela puede alcanzar los 350 mil casos. *Boletín de Salud Ambiental del Ministerio para la Salud*. Semana epidemiológica 19 del 8 al 14 de mayo de 2016.

Cáceres, L.; Rovira, J.; Torres, R.; García, A.; Calzada, J. y De La Cruz, M. 2012. Caracterización de la transmisión de la malaria por *Plasmodium vivax* en la región fronteriza de Panamá con Costa Rica en el municipio de Barú, Panamá. *Biomédica*, 32(4): 557-569.

Campuzano, G. y Blair, S. 2018. Malaria: consideraciones sobre su diagnóstico. *Medicina y Laboratorio*, 16(7-8): 311-354.

Carmona, J. 2008. Evolución temporal del hemograma en niños con malaria. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia*, 21(1): 52-59.

Carmona, J.; Franco, A.; Arango, E.; Agudelo, O. y Maestre, A. 2010. Now ICT malaria Pf/Pv® frente a microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria en Urabá (Colombia). *IATREIA*, 23(2): 137-145.

Cavalier-Smith, T. 2018. Kingdom Chromista and its eight phyla: a new Synthesis emphasizing periplastid protein targeting, cytoskeletal and periplastid evolution, and ancient divergences. *Protoplasma*, 255(1): 297-357.

Cazorla-Perfetti, D. 2018. El reino chromista. *Saber*, 30(1): 171-175.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2007. Malaria Facts. USA: CDC. Cox-Singh, J. 2012. Zoonotic malaria: *Plasmodium knowlesi*, an emerging pathogen. *Curr. Opin. The Journal of Infectious. Diseases.*, 15(1): 2-9.

Cortés, J.; Romero, L.; Aguirre, C.; Pinzón, L. y Cuervo, S. 2016. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Revista de la Sociedad Colombiana de Infectología*, 1: 39-50.

Douglas, N.; Anstey, N.; Buffet, P.; Poespoprodjo, J.; Yeo, T.; White, N. y Price, R. 2012. The anaemia of *Plasmodium vivax* malaria. *Malaria Journal*, 11: 135-148.

Felisa, M. 2017. Anemia microcítica-hipocrómica: anemia ferropénica versus β talasemia menor. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamérica*, 51(3): 291-305.

Fermín, O. 2019. “Parámetros hematológicos, epidemiológicos y clínicos en pacientes infectados con *Plasmodium* sp. que asisten al Hospital “Santos Aníbal Dominicci”, Carúpano, municipio Bermúdez, estado Sucre, febrero-junio, 2017”. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Sucre, Venezuela.

Fowkes, F. J. I.; Allen, S.; Allen, A.; Alpers, M. P.; Weatherall, D. J. y Day, K. P. 2008. Increased microerythrocyte count in homozygous alpha + -thalassaemia contributes to protection against severe malarial anaemia. *PLOS Medicine*, 5(3): e56.

García, F. 2007. Comparación de una prueba rápida con el método convencional gota gruesa para el diagnóstico de malaria en un área endémica. Trabajo de Pregrado. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

García, J.; Seijo, A.; Benchetrit, A.; Couto, E.; Echazarreta, S.; Lloveras, S. y Orduna, T. 2016. Malaria por *Plasmodium vivax* y falla al tratamiento radical. *Revista Chilena de Infectología*, 33(4): 468-471.

Genton, B.; D'Acremont, V.; Rare, L.; Baea, K.; Reeder, J.; Alpers, M. y Muller, I. 2008. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLOS Medicine*, 5(6): e127.

González, B.; Rodulfo, H.; De Donato, M.; Berrizbeitia, M.; Gómez, C. y González, L. 2009. Variaciones hematológicas en pacientes con malaria causada por *Plasmodium vivax* antes, durante y después del tratamiento. *Investigación Clínica*, 50(2): 187-201.

Gordis, L. 2004. *Epidemiología*. Tercera edición. Elsevier Saunders. Filadelfia.

Grillet, M.; El Souki, M.; Laguna, F. y León, J. 2014. The periodicity of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* in Venezuela. *Acta Tropical*, 129: 52-60.

Guerrero, R. y Duran, C. 2013. Alteraciones hematológicas en pacientes con malaria por *Plasmodium vivax* en un brote de malaria en Manaure, La Guajira, 2011-2012. *Medicina Intensiva*, 30(4): 45-54.

Guimarães da Costa, A.; Monteiro, A.; Pinto, N.; Diniz, J. P.; Lima, W.; Zupellari dos Santos, G.; Ovellar, M. y Malheiro, A. 2017. Influência da infecção por *Plasmodium vivax* nos marcadores hematológicos e hepáticos em pacientes de ummunicípio da Região Amazônica brasileira. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 8(2): 13-21.

Jiménez, J.; Muskus, C. y Vélez, I. 2005. Diversidad genética de *Plasmodium falciparum* y sus implicaciones en la epidemiología de la malaria. *Biomédica*, 25: 588-602.

Kaplan, J. y Pesce, A. 1986. *Química clínica: Técnicas de laboratorio. Fisiopatología. Métodos de Análisis*. Segunda edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Knudson, A.; Sánchez, R.; Pérez, M.; Cortés, L.; Guerra, A. y Nicholls, R. 2015. Perfil clínico y parasitológico de la malaria por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicada en Córdoba, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(4): 595-607.

Kochar, D.; Das, A.; Kochar, S.; Saxena, V.; Sirohi, P.; Garg, S.; Kochar, A.; Khatri, M. y Gupta, V. 2009. Severe *Plasmodium vivax* malaria: A report on serial cases from Bikaner in Northwestern India. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80(1):194-198.

Koltas, I.; Demirhindi, H.; Hazar, S. y Ozcan, K. 2007. Supportive presumptive diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria. Thrombocytopenia and red cell distribution width. *Saudi Medical Journal*, 28: 1765-1769.

Kotepui, M.; Piwkhram, D.; Phun Phuech, B.; Phiwklam, N.; Chupeerach, C. y Duangmano, S. 2015. Effects of malaria parasite density on blood cell parameters. *PLOS ONE*, 10(3): e0121057.

Krause, J. 1994. The automatic hite blood cell differential. A current perspective. *Hematology/Oncologic Clinic of North America*, 8(4): 605-615.

Krupp, M.; Tierney, I.; Jawetz, E.; Roe, R. y Camargo, C. 1982. *Manual de diagnóstico clínico y de laboratorio*. Séptima edición. Editorial Manual Moderno. México.

Lin, E.; Kiniboro, B.; Gray, L.; Dobbie, S.; Robinson, L.; Laumaea, A.; Schopflin, S.; Stanisic, D.; Betuela, I.; Blood, M.; Siba, P.; Felger, I.; Schofield, L.; Zimmerman, P. y Mueller, I. 2010. Differential patterns of infection and disease with *P. falciparum* and *P. vivax* in young Papua New Guinean children. *PLOS ONE*, 5(2):e9047.

Llanos, C.; Flores, M.; Arévalo, M. y Herrera, S. 2004. Mecanismo de generación de anemia en malaria. *Colombia Médica*, 35(4): 205- 214.

López, F. y Schmunis, G. (eds). 1988. Diagnóstico de Malaria. *Organización Panamericana de la Salud*, Publicación Científica N°. 512.

Lynch, M.; Stanley, R.; Mellor, L.; Spare, P. y Inwood, M. 1988. *Métodos de laboratorio*. Segunda edición. Editorial Interamericana. México.

Makkar, R.; Mukhopadhyay, S.; Monga, A. y Ajay, G. 2002. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 6(5): 263-265.

Malik, A.; Zaffar, N.; Ali, N.; Malik, A. y Khan, R. 2010. Haematological findings and endemicity of malaria in Gadap region. *Journal of the College of Physicians and Surgeons of Pakistan*, 20(20): 112-116.

Mansi, M.; Dickson, M. y Rodríguez, A. 2007. Influencia de la parasitemia sobre los valores de hemoglobina y anemia en niños con malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada: experiencia en un hospital de Tanzania. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 24(1): 27-34.

Martínez, E. y Tobón, A. 2014. Platelet profile is associated with clinical complications in patients with *vivax* and *falciparum* malaria in Colombia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(3): 341-349.

Menard, D.; Barnadas, C.; Bouchier, C.; Henry, C.; Gray, L. R.; Ratsimbaoa, A.; Thonier, V.; Carod, J. F.; Domarle, O.; Colin, Y.; Bertrand, O.; Picot, J.; King, C. L.; Grimberg, B. T.; Mercereau, O. y Zimmerman, P. A. 2010. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(13): 5967-5971.

Méndez, H. y De Méndez, M. 1994. *Sociedad y Estratificación*. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas, Venezuela. 290.

Michon, P.; Cole, J. L.; Dabod, E.; Schoepflin, S.; Igu, J.; Susapu, M.; Tarongka, N.; Zimmerman, P. A.; Reeder, J. C.; Beeson, J. G.; Schofield, L.; King, C. L. y Mueller, I. 2007. The risk of malarial infections and disease in Papua New Guinean children. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(6):997–1008.

Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). 2016. *Boletín Epidemiológico Semanal N° 52 del 2015*. Semana epidemiológica N° 52 hasta el 02 de enero de 2016.

Miranda, A.; Martínez, E. y Tobón, A. 2014. El riñón en la malaria: de la patogénesis a las manifestaciones clínicas. *Infectio*, 18(3): 120-128.

Mota, M. 2019. “Parámetros hematológicos, epidemiológicos y clínicos en pacientes con síntomas de infección palúdica provenientes de las comunidades de la parroquia “29 de Marzo”, que acuden a la Dirección General de Salud Pública “Dr Argimiro Gabaldón”, Barcelona, estado Anzoátegui”. Trabajo de Pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Sucre, Venezuela.

Muñoz, M.; Fuenteseca, M.; Escamilla, I.; Antolini, M.; Herrera, C.; López, L.; Palma, J.; Tapia, L. y Saavedra, P. 2007. Parasitemia aguda mortal por malaria (*Plasmodium falciparum*). *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 22(4): 281-290.

Naing, C.; Whittaker, M.; Nyunt-Wai, V. y Mak, J. 2014. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(8):e3071.

Noya, O.; Pabón, R.; Wide, A.; Zerpa, N.; Bruces, A.; Colmenares, C.; Countinho, M.; Contreras, R. y Coraspe, V. 2002. *Taller teórico práctico: Actualización en el diagnóstico de laboratorio de malaria*. Instituto Nacional de Higiene. Caracas, Venezuela.

Oh, M.; Shin, H.; Shin, D.; Kim, U.; Lee, S.; Kim, N.; Choi, M.; Choi, J. y Choe, K. 2001. Clinical features of *vivax* malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(1): 143-146.

Oletta, J.; Walter, C.; Orihuela, R.; Pulido, P.; Tami, A.; Grillet, M.; Guevara, M. y Villegas, L. 2017. Carta abierta 03 de Noviembre 2017 “Preocupación por la epidemia de malaria en Venezuela” entregada a los asistentes del foro Malaria en las Américas 2017, convocado por la Organización Panamericana de la Salud, Washington. “El Informador”. <<http://www.elinformador.com.ve/2017/11/03/carta-abierta-preocupacion-por-la-epidemia-de-malaria-en-venezuela/>>> (10/12/2019).

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2011. “Informe Mundial sobre el Paludismo”. “Organización Mundial de la Salud”. <http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/es/index.html> (17/03/2020).

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2014. *Bases del diagnóstico microscópico del paludismo: Guía del alumno (Parte I)*. Segunda edición. Suiza.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2019. “El Informe mundial sobre el paludismo 2019 de un vistazo”. “Organización Mundial de la Salud”. <<https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/es/>> (16/05/2020).

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). 2018. Actualización epidemiológica: Aumento de malaria en las Américas. Washington, D. C.

Ortíz, N. y Sánchez, E. 2016. Presencia de casos autóctonos de paludismo en la zona metropolitana del estado Anzoátegui desde enero de 2015 hasta octubre 2016. Tesis de Postgrado. Universidad de Oriente, Anzoátegui.

Poespoprodjo, J. R.; Fobia, W.; Kenangalem, E.; Lampah, D. A.; Hasanuddin, A.; Warikar, N.; Sugiarto, P.; Tjitra, E.; Anstey, N. M. y Price, R. N. 2009. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12):1704–1712.

Ramal, C. y Pinedo, P. 2008. Malaria en gestantes entre marzo del 2002 y julio del 2003: experiencia en el Hospital Regional de Loreto, Perú. *Acta Médica Peruana*, 25(4):220-223.

Ramírez-Olivencia, G.; Rubio, J.; Rivas, P.; Subirats, M.; Herrero, M.; Lago, M. y Puente, S. 2012. Imported submicroscopic malaria in Madrid. *Malaria Journal*, 11(1):324-332.

Ríos, A.; Álvarez, T.; Carmona, J. y Blair, S. 2005. Evolución temporal de las plaquetas y los anticuerpos antiplaquetarios en pacientes de área endémica con malaria no complicada. *Anales de Medicina Interna*, 22(12): 561-568.

Ríos, A.; Blair, S. y Pabón, A. 2017. Avances en la búsqueda y desarrollo de quimioprolácticos causales para malaria. *IATREIA*, 30(2): 171-186.

Rodríguez, A. J.; Benítez, J. A. y Arria, M. 2008. Malaria mortality in Venezuela: focus on deaths due to *Plasmodium vivax* in children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 54(2):94–101.

Rodríguez, D.; Delgado, L.; Ramos, S.; Weinberger, V. y Rangel, Y. 2013. A model for the dynamics of malaria in Paria Peninsula, Sucre State, Venezuela. *Ecological Modelling*, 259(1): 1-9.

Rodríguez, M. 2019. Parámetros hematológicos, epidemiológicos y clínicos en pacientes con síntomas de infección palúdica que asisten al ambulatorio urbano “Bernardino Martínez”. Cantarrana, Cumaná, estado Sucre. Trabajo de Pregrado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente, Cumaná.

Rodríguez-Morales, A. J.; Sánchez, E.; Vargas, M.; Piccolo, C.; Colina, R.; Arria, M. y Franco-Paredes, C. 2006. Is anemia in *Plasmodium vivax* malaria more frequent and severe than in *Plasmodium falciparum*? *The American Journal of Medicine*, 119(11):e9–e10.

Ruggiero, M.; Gordon, D.; Orrell, T.; Bailly, N.; Bourgoin, T.; Brusca, R.; Cavalier-Smith, T.; Guiry, M. y Kirk, P. 2015. A higher level classification of all living organisms. *PLOS ONE*, 10(4): 1-60.

Sáez-Sáez, V.; Martínez, J.; Rubio-Palis, Y. y Delgado, L. 2007. Evaluación semanal de la relación malaria, precipitación y temperatura del aire en la Península de Paria, estado Sucre, Venezuela. *Boletín de malariología y salud ambiental*, 47(2): 177-189.

Samuel, Y. y Tovar, C. 2019. Comportamiento clínico y epidemiológico de malaria en pediatría. IVSS Hospital Uyapar. Puerto Ordaz, Estado Bolívar. *Boletín Venezolano de Infectología*, 30(1): 17-23.

Santa-Olalla, P.; Vázquez-Torres, M.; Latorre-Fandos, E.; Mairal-Claver, P.; Cortina-Solano, P.; Puy-Azón, A.; Adiego, B.; Leitmeyer, K.; Lucientes-Curdi, J. y Sierra-Moros, M. 2010. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Eurosurveillance*, 15(41):19684.

Solari, L.; Soto, A.; Mendoza, D. y Llanos, A. 2002. Comparación de las densidades parasitarias en gota gruesa de sangre venosa y digitopunción, en el diagnóstico de Malaria Vivax. *Revista Médica Herediana*, 13(4): 140-143.

Taha, K.; Zein, S.; Idrees, M.; Makboul, G. y Baidas, G. 2007. Hematological changes in malaria: relation to Plasmodium species. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39(3): 262-267.

Tan, L. K. K.; Yacoub, S.; Scott, S.; Bhagani, S. y Jacobs, M. 2008. Acute lung injury and other serious complications of *Plasmodium vivax* malaria. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(7):449-454.

Tjitra, E.; Anstey, N.; Sugiarto, P.; Warikar, N.; Kenangalem, E.; Karyana, M.; Lampah, D. y Price, R. 2008. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: A prospective study in Papua, Indonesia. *PLOS Medicine*, 5(6):e128.

Tobón, A.; Piñeros, J.; Blair S. y Carmona, J. 2006. Clínica de la malaria complicada debida a *Plasmodium falciparum*: estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo (Colombia). *IATREIA*, 19(4): 339-355.

Tobón, A.; Mesa, E. y Miranda, A. 2015. Leukogram Profile and Clinical Status in *vivax* and *falciparum* Malaria Patients from Colombia. *Journal of Tropical Medicine*, 2015(2): 1-11.

Vásquez, A. y Tobón, A. 2012. Mecanismos de patogenia en la malaria por *Plasmodium falciparum*. *Biomédica*, 32: 106-120.

Velásquez, A.; Álvarez, F. y Zavala, C. 2006. Paludismo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Fundación médica sur. *Revista Medigrafic de México*, 13(3): 129-135.

Villegas, L.; Sandoval, M.; Carvajal, A.; Hernández, N.; Orihuela, R.; Rivera, M. y Rivera, M. 2006. Consenso malaria. VI Congreso Venezolano de Infectología Puerto Ordaz. Libro de resúmenes de la Sociedad Venezolana de Infectología.

Warrell, D. A. 2002. Clinical features of malaria. En: *Essential malariology*. Warrell, D. A. y Gilles H. M. (eds). Cuarta edición. Arnold. Londres. Págs. 191-205.

Wayne, D. 2002. *Bioestadística*. Cuarta edición. Editorial LIMUSA S. A. México DF.

Weatherall, D. J.; Miller, L. H.; Baruch, D. I.; Marsh, K.; Doumbo, O. K.; Casals-Pascual, C. y Roberts, D. J. 2002. Malaria and the red cell. *Hematology*: 35-57.

Wide, A.; Pabón, R.; De Abreu, N.; BARGUES, M.; Salcedo, A.; Capaldo, J.; Zerpa, N. y Noya, O. 2016. Prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* infections in the north-eastern focus of malaria of Venezuela. *Boletín de malariología y salud ambiental*, 56(2): 160-171.

World Health Organization (WHO). 2007. Preventing disease through healthy environments. The contribution of water, sanitation and hygiene. Ginebra, Suiza.

Zimmerman, R. 2000. Malaria in Sucre State, Venezuela. *Cadernos de Saúde Pública*, 16(4): 1127-1131.

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Bajo la coordinación de la Msc. Milagros Figueroa y Msc. María M. Bermúdez, Profesoras del Departamento de Bioanálisis, de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el trabajo de investigación titulado DENSIDAD PARASITARIA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium* spp. DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

Yo, _____, portador de la cédula de identidad N° _____, o en su defecto el representante legal de la (o el) menor de edad _____, hago constar que en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en pleno conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio médico antes mencionado declaro haber sido informado de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigación de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación, accediendo voluntariamente a que se realicen los estudios hematológicos y parasitológicos pertinentes a la extracción sanguínea, además de datos clínicos y epidemiológicos; considerando que la participación de mi persona, o de mi representado, en el estudio no implica riesgo o inconveniente alguno para su salud.

Los resultados serán guardados con estricta confidencialidad y me serán suministrados si lo requiero; y bajo ningún concepto podré restringir su uso para fines académicos.

En Cumaná, a los ____ días del mes de _____ de 20_____.

Firma

ANEXO 2

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIA
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**

ENCUESTA CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA

1. DATOS DEL PACIENTE

Paciente N°: _____ Fecha: _____

Nombres y Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: _____

2. HALLAZGOS CLÍNICOS

Fiebre: _____ Mareo: _____ Cefalea: _____

Sudoración: _____ Debilidad: _____ Escalofrío: _____

Convulsiones: _____ Asintomático: _____ Días con síntomas: _____

3. ANTECEDENTES MALÁRICOS

¿Ha viajado recientemente a zonas endémicas? _____

¿Ha tenido contacto con personas infectadas? _____

¿Recibió tratamiento? _____

4. HALLAZGOS DE LABORATORIO

Parámetros Hematológicos

Resultados

Hemoglobina (g/dl)

Hematocrito (%)

Glóbulos rojos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)

Glóbulos blancos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)

Plaquetas ($\times 10^3$)

Recuento diferencial

Neutrófilos (%)

Linfocitos (%)

Eosinófilos (%)

5. PRUEBAS PARA LA INVESTIGACIÓN

Gota gruesa y extendido sanguíneo:

Resultados:

Negativo: _____ Positivo: *P. vivax*: _____ *P. falciparum*: _____

P. vivax y

METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	DENSIDAD PARASITARIA, PARÁMETROS CLÍNICOS Y HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR <i>Plasmodium</i> spp. DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
SALMEN BOADA NAIDIH DEL VALLE	CVLAC	22 998 883
	e-mail	naihihsalmen@gmail.com
	e-mail	naidih_loli513@hotmail.com
CASTILLO BRITO OSCAR ARTURO	CVLAC	24 842 915
	e-mail	oscararturobass@hotmail.com
	e-mail	thevash904@gmail.com
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Paludismo, densidad parasitaria, parámetros hematológicos

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub área
CIENCIAS DE LA SALUD	BIOANÁLISIS

Resumen (abstract):

En el presente estudio se evaluó la infección por *Plasmodium* spp. y su relación con la densidad parasitaria así como los parámetros hematológicos en los pacientes que asistieron al Centro de Diagnóstico Integral “El Peñón”, al Laboratorio Clínico María Sofía, de El Peñón y, al laboratorio de emergencia del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (SAHUAPA) de Cumaná, estado Sucre. A cada individuo se le aplicó una encuesta clínico-epidemiológica, previo consentimiento informado, se procedió a tomar una muestra de sangre periférica para la detección e identificación del parásito mediante el uso de las técnicas, gota gruesa y extendido sanguíneo, igualmente se realizó una toma de muestra por punción venosa para el análisis de los parámetros hematológicos, en un analizador de hematología modelo BC-2300 marca Mindray. Se analizaron 167 muestras de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica de las cuales solo 58 (34,73%) resultaron positivas, únicamente se identificó la especie, *Plasmodium vivax*. En lo concerniente a la densidad parasitaria, se evidenció que la mayoría, el 39,66% de los pacientes presentó infección moderada e intensa (31,03%), y solo un pequeño porcentaje con infección leve (29,31%). Los signos clínicos más frecuentes presentados por estos pacientes fueron: fiebre (18,97%), cefalea (17,24%), escalofrío (16,90%), sudoración (15,86%), debilidad (15,52%), mareo (12,41%), y convulsiones (3,10%). Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa entre la debilidad, escalofríos y convulsiones con la intensidad de infección ($p < 0,05$); muy significativa entre la fiebre y la intensidad de infección ($p < 0,01$). Entre el conteo de plaquetas de los pacientes infectados con malaria y los no infectados se halló una alta significancia. Con respecto a la comparación de los parámetros GR, Hb, Hto e índices hematimétricos con diferentes grados de parasitemia, se evidenció una reducción altamente significativa de los GR, únicamente en aquellos pacientes con elevada carga parasitaria ($p < 0,001$).

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
MILAGROS FIGUEROA	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13 772 817
	e-mail	mdelvfl@yahoo.es
	e-mail	
DEL VALLE GUILARTE	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	9 306 352
	e-mail	delguifa67@gmail.com
	e-mail	
ERIKA HANNAOUI	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	13 836 078
	e-mail	erikajhr@yahoo.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2020	10	30

Lenguaje: SPA _____

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6**Archivo(s):**

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-SalmenN,CastilloO.doc	Application/word

Alcance:

Espacial: _____ (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:**Licenciado(a) BIOANÁLISIS**

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado(a)

Área de Estudio: **BIOANÁLISIS**

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA

RECIBIDO POR *[Firma]*

FECHA 5/8/09 HORA 5:30

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

[Firma]
JUAN A. BOLAÑOS CUNTELE
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/marija

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.

FIRMA DE LOS AUTORES

NAIDH SALMEN
AUTOR



OSCAR CASTILLO
AUTOR

FIRMA DEL ASESOR

PROFA: MLAGROS FIGUEROA
ASESOR