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

COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS E ÍNDICES DE INFLAMACIÓN DE ACUERDO A LA DENSIDAD PARASITARIA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium vivax*, DE CUMANÁ. ESTADO SUCRE, VENEZUELA.

ERIKA JOSEFINA HANNAOUI RODRÍGUEZ

TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA ASCENDER A LA CATEGORÍA DE PROFESOR AGREGADO

CUMANÁ, 2025

ÍNDICE

Pág.
DEDICATORIA III
AGRADECIMIENTO IV
LISTA DE TABLAS V
LISTA DE FIGURAS VII
RESUMEN VIII
INTRODUCCIÓN 1
METODOLOGÍA 9
Muestra poblacional 9
Diagnóstico microscópico de *Plasmodium* 9
Elaboración de la gota gruesa: 9
Elaboración del frotis fino: 10
Determinación de la parasitemia 11
Determinación de los parámetros hematológicos 12
Análisis de datos 14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN 16
CONCLUSIONES 48
BIBLIOGRAFÍA 50
ANEXOS 60
HOJAS DE METADATOS 63

DEDICATORIA

A:

Todos los que me cuidan, acompañan, apoyan y/o motivan cada día.

Quienes me inspiran, especialmente mis hijos y estudiantes.

AGRADECIMIENTO

A:

El personal de dirección, de epidemiologia y de laboratorio de emergencia del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, por toda su colaboración para la realización de esta investigación.

Los pacientes que aceptaron participar otorgando su consentimiento por escrito para el uso de sus muestras.

Mis familiares y amigos que brindaron su apoyo y motivación para la realización de esta investigación.

Todas las personas que de una u otra manera apoyaron y/o contribuyeron en mayor o menor medida en la realización de este trabajo.

¡Gracias!

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Densidad parasitaria estimada por leucocitos y por microlitro de sangre, gota gruesa y extendido fino (Alger, 2001). 11

Tabla 2. Asociación de las manifestaciones clínicas con el grado de infección en pacientes con malaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 21

Tabla 3. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para glóbulos rojos ($x10^{12}$/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), y los índices hematimétricos VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%), en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 23

Tabla 5. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los hematíes (x 10^{12}/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), e índices hematimétricos VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%) de acuerdo al grado de infección. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 26

Tabla 6. Tipo morfológico de la anemia de acuerdo al grado de infección en pacientes con malaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 27

Tabla 7. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para leucocitos ($x10^9$/L) y contajes relativos (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 30

Tabla 8. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los leucocitos ($x10^9$/L), y contajes relativos (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos de acuerdo al grado de infección. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 32

Tabla 9. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para contaje de plaquetas ($x10^9$/L) en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 35

Tabla 10. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para las plaquetas ($x10^9$/L), de acuerdo a la densidad parasitaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 36

Tabla 11. Frecuencia de alteraciones hematológicas en los pacientes de acuerdo al grado de infección malárica. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 37

Tabla 12. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices de inflamación neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación sistémica, en

pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 40

Tabla 13. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices de inflamación neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación sistémica, de acuerdo al grado de infección en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 42

Tabla 14. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y hematíes ($x10^9$/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), e índices hematimétricos VCM, HCM y CHCM. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 43

Tabla 15. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y leucocitos y contaje relativo (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos. Periodo febrero 2018 a febrero 2020. 44

Tabla 16. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y contaje de plaquetas ($x10^9$/L). Periodo febrero 2018 a febrero 2020 45

Tabla 17. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e Inmunidad inflamación sistémica. Periodo febrero 2018 a febrero 2020 46

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Prevalencia de *P. vivax*. en pacientes con síntomas de infección palúdica. Cumana, estado Sucre, Venezuela. Febrero 2018 – febrero 2020. 16

Figura 2. Distribución de la densidad parasitaria de los pacientes con infección por *P. vivax.* Cumana, estado Sucre, Venezuela, febrero 2018 – febrero 2020. 18

Figura 3. Distribución porcentual de los signos clínicos presentados en los pacientes con infección por *P. vivax.* Cumaná, estado Sucre, Venezuela, febrero 2018 – febrero 2020..... 20

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó el comportamiento clínico, parámetros hematológicos e índices de inflamación y su relación con la densidad parasitaria en 295 pacientes adultos con infección por *Plasmodium vivax* que asistieron al laboratorio de emergencia del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (HUAPA) de Cumaná, estado Sucre. De igual manera, fue evaluado un grupo control de 50 individuos. A cada participante se le aplicó un cuestionario clínico-epidemiológico, previo a un consentimiento informado, para posteriormente tomar una muestra de sangre periférica para la detección del parasito mediante gota gruesa y extendido sanguíneo, igualmente se realizó una toma de muestra por punción venosa para el análisis de los parámetros hematológicos: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), contaje de eritrocitos (CE), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), contaje leucocitario (CL), recuento diferencial blanco, valores relativos (SN, L, SE) y valores absolutos (VAN, VAL, VAE), y contaje plaquetario (CP), en un analizador de hematología modelo AcT diff 2 marca Beckman Coulter. Además, se determinaron los índices: neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas/linfocitos (IPL) e índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIIS). De las 295 muestras de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica, 96 (32,54%) resultaron positivas, identificándose únicamente la especie *Plasmodium vivax*. En lo concerniente a la densidad parasitaria, se evidencia que la mayoría de los pacientes presentó infección moderada (35,42%), e intensa (33,33%), y el menor porcentaje presentó infección leve (31,25%). Los signos clínicos más frecuentes presentados fueron: fiebre (100%), sudoración (79,17%), escalofrío (77,08%), debilidad (67,71%), mareo (54,17%) y cefalea (41,67%). Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa solo en la sudoración ($p<0,05$); las demás manifestaciones clínicas no mostraron diferencias significativas en relación al grado de infección ($p>0,05$). Entre la cuantificación de los parámetros hematológicos evaluados de los pacientes infectados con malaria y el grupo control, se halló una diferencia altamente significativa ($p<0,001$) en el CE, Hb, CHCM, CL, CP, IPL e IIIS; muy significativa ($p<0,01$) en VAN, VAL; y significativa ($p<0,05$) en el Hto y VAE. Con respecto a la comparación de los parámetros hematológicos e índices de inflamación con diferentes grados de parasitemia, se evidenció solo diferencia estadística significativa ($p<0,05$) en el VCM, SE, VAL y VAE, mostrándose la variabilidad de manera más marcada en los pacientes con mayor carga parasitaria. Al relacionar como se ven afectados los parámetros evaluados de acuerdo a la densidad parasitaria, solo se mostró asociación en el CE y el IPL. Estos resultados resaltan la importancia de evaluar los índices de inflamación en malaria, un aspecto poco explorado pero clave para comprender la respuesta del organismo a la infección. La asociación entre algunos parámetros hematológicos y la densidad parasitaria evidencia la necesidad de profundizar en su rol como posibles marcadores de gravedad. Estos hallazgos aportan información valiosa para futuras investigaciones y podrían contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas.

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo, se encuentra entre las enfermedades con mayores índices de morbilidad y mortalidad, especialmente en las regiones tropicales de países en desarrollo. Esta enfermedad es provocada por hemoparásitos del género *Plasmodium*, los cuales anteriormente se clasificaban como protozoarios. Sin embargo, gracias a los avances en microscopía electrónica, técnicas moleculares, herramientas filogenéticas y bioinformáticas, se ha determinado que pertenecen al reino Chromista, que incluye varias taxas anteriormente consideradas como protozoarios, de gran relevancia médico-sanitario, económico, veterinario y bio-ecológico (Cavalier, 2018; Cazorla, 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, sin embargo, las que pueden afectar a los humanos son: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale curtisi (P. ovale curtisi), Plasmodium ovale wallikeri* (*P. ovale wallikeri*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) y *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*). Siendo ocasionados la mayoría de los casos clínicos por las dos primeras especies mencionadas (García, 2007; Ríos *et al*., 2017; Escalante y Pacheco, 2019).

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 genero *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 formará otra forma parasitaria llamada esquizonte (Jiménez *et al*., 2005).

Al transcurrir de 10 a 12 días ocurre la ruptura de hepatocitos infectados y se liberan miles de merozoitos (10 000 a 30 000) que 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 (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).

Los merozoitos de *P. vivax* solo infectan reticulocitos a diferencia de otras especies de malaria que infectarán todas las etapas del glóbulo rojo. Esta preferencia exclusiva por los reticulocitos resulta en niveles de parasitemia más bajos en comparación con *P. falciparum*. Sin embargo, *P. vivax* puede causar una enfermedad significativa debido al aumento de la respuesta inmunitaria del huésped (Hemmer *et al*., 2006).

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).

Todos los síntomas clínicos que se presentan en la infección por malaria son causados por parásitos en etapa sanguínea o eritrocítica asexual (Crutcher y Hoffman, 1996). A medida que el parásito se desarrolla en los eritrocitos, numerosas sustancias de desecho,

como el pigmento hemozoína, se acumulan en los eritrocitos infectados. Estos se liberan en el torrente sanguíneo cuando las células infectadas se lisan y liberan merozoitos que invaden otros glóbulos rojos (Olivier *et al*., 2014). La hemozoína y otros factores tóxicos, como la glucosa fosfato isomerasa (GPI), estimulan a los macrófagos y a otras células para que produzcan moléculas de señalización y otros factores solubles que en conjunto actúan para producir la fiebre y el escalofrío, e incluso pueden influir en otras fisiopatologías graves asociadas con la malaria (Rowe *et al*., 2009; Mawson, 2013).

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 hematíes 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 (Vásquez y Tobón, 2012).

El paludismo posee ciertos signos y síntomas clínicos que son atribuidos a los daños ocasionados en diversos órganos, los cuales 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 (Varo *et al*, 2020).

Durante un episodio de malaria se afectan diferentes órganos, lo que resulta en síndromes sistémicos o localizados. Los cambios hematológicos como anemia y trombocitopenia son muy comunes y se han logrado asociar a infecciones causadas por las distintas especies de *Plasmodium* que infectan al hombre. 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, o por secuestro esplénico. Muchas de estas alteraciones son transitorias y en general, los pacientes se recuperan al recibir tratamiento antimalárico (Martínez y Tobón, 2014).

La malaria causada por *P. vivax* desencadena una respuesta inmune compleja que involucra tanto el sistema inmune innato como el adaptativo. Cuando el mosquito Anopheles infectado pica a una persona, los parásitos de *P. vivax* entran en el torrente sanguíneo y se dirigen a los glóbulos rojos. El sistema inmune innato detecta la presencia del parásito y libera citocinas proinflamatorias como, TNF-α, IL-1 y IL-6. Estas citocinas ayudan a reclutar células inmunes al sitio de la infección y activan los macrófagos. Los linfocitos T, especialmente los T CD4+, producen IFN-γ y TNF-α, que activan aún más a los macrófagos para que destruyan los parásitos. Además, los linfocitos T CD8+ pueden destruir directamente las células infectadas (Legorreta y Sánchez, 2013; Loredana y Ioan, 2021).

La producción de citocinas proinflamatorias y la activación de macrófagos resultan en una respuesta inflamatoria que ayuda a controlar la infección, pero también puede causar los síntomas característicos de la enfermedad, o incluso causar complicaciones (Loredana y Ioan, 2021). De allí que sea de interés valorar biomarcadores de inflamación como PCR, TNF-α, IL-6, para conocer el pronóstico de la enfermedad.

La inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología de diversas enfermedades consideradas de tipo no inflamatorias, como el cáncer o la aterosclerosis (Guthrie *et al*, 2013). Existen índices hematológicos que correlacionan la severidad y predicen la mortalidad, principalmente en estados sépticos y de inflamación. La determinación de leucocitos circulantes en sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito

[INL]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias (Balta *et al*, 2014).

El INL también conocido como índice de Zahorec, es uno de los indicadores de inflamación más estudiado en diversos escenarios clínicos, como el cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otros; sin embargo, por sí solo no ha demostrado ser de gran utilidad, aunado a que ha sido difícil tener un punto de corte preciso (Gürol *et al*, 2015).

El cociente entre el número de plaquetas y el número absoluto de linfocitos (índice plaqueta/linfocito [IPL]), es un índice de inflamación que intenta predecir el pronóstico y severidad de los cuadros agudos, ha sido empleado principalmente en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica (Gürol *et al*, 2015). Por su parte, el cociente del número de plaquetas por el número absoluto de segmentados neutrófilos linfocitos entre el numero absoluto de linfocitos (índice de inmunidad e inflamación sistémica ((plaqueta x neutrófilo)/linfocito) [IIIS]), es un reflejo de la conjugación de los dos primeros, que surgió por la necesidad de evaluar la homeostasis entre el proceso inflamatorio del hospedero y su sistema inmunológico, el cual se ha empleado principalmente en oncología y en el estudio de la sepsis (Furuncuoğlu *et al*, 2016).

Cabe destacar que una de las ventajas de usar estos índices es que utilizan elementos sencillos como el recuento de las diversas líneas celulares hemáticas, obtenibles en la citometría hemática, además de su bajo costo y reproducibilidad, habiendo sido estudiados en diversas condiciones clínicas (Martínez *et al*, 2016; Lagunas *et al*, 2017; Alonzo *et al*, 2019). Sin embargo, para el momento de la realización de esta investigación no se encontraron reportes del estudio de estos índices de inflamación en la infección por *Plasmodium*, de allí la necesidad de valorarlos y relacionarlos a la carga parasitaria, con la finalidad de obtener datos de interés clínico-epidemiológico.

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, que también puede servir para identificar infección mixta y otros hemoparásitos como *Babesia* spp. que en ocasiones pueden confundirse con el cromista. El éxito del diagnóstico va a depender básicamente, de la sospecha clínica inicial, la experiencia del analista, y la parasitemia del paciente (Campuzano y Blair, 2018).

La densidad parasitaria es una herramienta útil para conocer el grado de parasitemia de un paciente y controlar su estado clínico. Los laboratorios que realizan un diagnóstico microscópico de malaria, por gota gruesa y extendido fino, están en la capacidad de calcular la dicha densidad parasitaria o parasitemia. La adecuada interpretación de esta prueba, confiere la facultad de fortalecer la capacidad del laboratorio de actuar y abordar correctamente la enfermedad malárica, así como monitorear el grado de severidad de la infección (Alger, 2001; Solari *et al*., 2002).

Se ha demostrado que existe una correlación entre la densidad de parásitos y la gravedad de las infecciones por malaria. La mortalidad también se correlaciona con el grado de parasitemia, ya que los pacientes con mayor densidad de parásitos, tienen las tasas de mortalidad más altas (Kotepui *et al*, 2015). En este sentido, la densidad parasitaria representa entonces un parámetro de importancia, destacando que no todos los laboratorios de análisis clínico lo determinan.

Cabe destacar que se han realizado diferentes investigaciones que resaltan la importancia de la densidad parasitaria, entre los que se encuentra el de Mansi *et al.* (2007) quienes 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.

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 un serio problema de salud pública para toda América, estando la población total con algún riesgo de contraer malaria, en especial países tropicales como Venezuela, donde se 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. Cabe destacar que 77,00% del total de casos notificados para el año 2017 fueron debido a *P. vivax,* el 17,00% debido a *P. falciparum,* 6,00% por infecciones mixtas y menos del 1% por *P. malariae* (Grillet *et al*., 2014; OPS/OMS, 2018). En 2021, se estima que hubo 247 millones de casos de malaria y 619 000 muertes en todo el mundo (WHO, 2022). La malaria es principalmente endémica en las regiones tropicales y los países en desarrollo, debido a las malas condiciones sanitarias en estos países (Bloland y Williams, 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. Las costas del estado Sucre, 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, representando 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 (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% por *P. falciparum*.

El estado Sucre, identificado como uno de los principales focos palúdicos activos en Venezuela, ha registrado un notable aumento en los casos de malaria en los últimos años. A pesar de que el análisis microscópico constituye el método de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad, la evaluación de la densidad parasitaria no es comúnmente implementada en los laboratorios de rutina. En este contexto, la presente investigación tuvo como propósito explorar la relación entre la carga parasitaria y el comportamiento clínico, parámetros hematológicos, e índices de inflamación (INL, IPL e IIIS), que hasta ahora no han sido analizados en la malaria. Este estudio, desarrollado en pacientes con infección por *P. vivax* de Cumaná, estado Sucre, durante el período de febrero de 2018 a febrero de 2020, busca aportar datos clínicos y epidemiológicos fundamentales sobre las manifestaciones de la enfermedad, los parámetros hematológicos y la respuesta inflamatoria vinculada a la densidad parasitaria, cuyos hallazgos tienen el potencial de contribuir al entendimiento de la fisiopatología de la malaria y ofrecer información valiosa para optimizar el abordaje clínico y la prevención de complicaciones en estos pacientes.

.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

Para este estudio se tomaron muestras sanguíneas a los pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica sin distinción de sexo, y edad comprendida entre 16 y 65 años, que asistieron al laboratorio de emergencia del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (HUAPA) de Cumaná, estado Sucre, durante el periodo febrero 2018 a febrero 2020. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento anti-palúdico reciente.

A cada paciente, se le solicitó por escrito su firma en el 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 menores de edad, sus representantes aprobaron su participación a través de este documento. Además, se les solicitó la información necesaria para llenar un cuestionario clínico-epidemiológico (Apéndice 1) (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 desfibrinar 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

Para ello se procedió a 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/µl de sangre se aplicó la siguiente fórmula:

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

Donde:

Dp: densidad parasitaria

Pc: parásitos/leucocitos contados

Lt: leucocitos totales/µl (del hemograma del paciente)

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	***P. falciparum***		***P. vivax***	
	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 una gota del anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 10,00%, para la determinación de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, glóbulos blancos y contaje de plaquetas). Rotulándolos con sus correspondientes datos personales (Krupp *et al.*, 1982; Kaplan y Pesce, 1986).

Métodos utilizados en sangre para la determinación de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB) y contaje plaquetario:
Para la determinación de la concentración de la Hb, Hto, número de GR, GB y contaje de plaquetas, se utilizó un analizador de hematología modelo AcT diff 2 marca Beckman Coulter, 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.

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 ($x10^{12}$/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 ($x10^9$/L): 4,00 – 10,00
Contaje de plaquetas ($x10^9$/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 de 100X usando para ello aceite de inmersión hasta alcanzar un contaje de 100 células blancas en diversos campos evaluados (OMS, 2014).

Valores de referencia (relativos / absolutos)
Neutrófilos: 50,00 – 70,00% / 2,50 – 6,00 x 10^9/L
Linfocitos: 20,00 – 40,00% / 1,20 – 3,00 x 10^9/L
Eosinófilos: 1,00 – 3,00% / 0,05 – 0,30 x 10^9/L

Determinación del índice neutrófilo/linfocito (INL)

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) se obtiene del recuento absoluto de segmentados neutrófilos (RASN) dividido entre el recuento absoluto de linfocitos (RAL). El INL determina el balance entre los neutrófilos (componente activo del proceso inflamatorio) y los linfocitos (componente regulador y "papel protector" del mismo), por lo que ha sido estudiado con gran interés en términos de sus valores pronósticos y predictivos.

Se determinó realizando el cálculo matemático:
INL= RASN/RAL
Valor de referencia: < 1,50 (Martínez *et al*, 2016)

Determinación del índice plaqueta/linfocito (IPL)

El índice plaquetas/linfocitos (IPL) se obtiene de la relación de la cuenta total plaquetaria (CTP) entre el recuento absoluto de linfocitos (RAL). Tanto el IPL como el INL son marcadores biológicos emergentes de inflamación y falla endotelial.

Se determinó realizando el cálculo matemático:
IPL= CTP/RAL
Valor de referencia: < 125,00 (Alonzo *et al*, 2019)

Determinación del índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIIS)
El IIIS, es un índice innovador de carácter integrador, que utiliza las tres líneas celulares: linfocitos, neutrófilos y plaquetas, de manera que puede reflejar más confiablemente la razón del INL y el IPL.

Se determina del cociente de la multiplicación de la CTP por el RASN, entre el RAL, realizando el cálculo matemático:
INL= (CTP x RASN)/RAL
Valor de referencia: < 600,0x10^9/L (Lagunas *et al*, 2017)

Análisis de datos

Los resultados del presente estudio se agruparon en tablas donde se representaron en número y porcentajes, aplicando la estadística descriptiva. 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.

Debido a que no se presentó una distribución normal y homogénea de los datos, se empleó el análisis estadístico no paramétrico de Kruskal-Wallis, con el propósito de establecer variaciones entre los valores experimentales obtenidos para los grupos estudiados. Con la finalidad de relacionar los parámetros hematológicos e índices de inflamación con la densidad parasitaria, se utilizó un análisis de regresión múltiple, con un nivel de confiabilidad del 95%, considerando $p < 0,05$ como significativo, empleándose el programa estadístico Statgraphics centurión XVIII Centurión 18 (Gordis, 2004; Wayne, 2002).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se procesaron en total 295 muestras de pacientes con clínica presuntiva de infección palúdica que acudieron al laboratorio de emergencia del HUAPA de Cumaná. Con edades comprendidas entre 16 y 65 años, durante el periodo febrero 2018 a febrero de 2020. Del total de pacientes, 96 (32,54%) resultaron positivos al examen gota gruesa y extendido sanguíneo, identificándose como agente causal a *Plasmodium vivax*. Los pacientes restantes, 199 (67,46%) resultaron negativas para el momento de la valoración. Se escogió además un grupo control de 50 individuos aparentemente sanos.

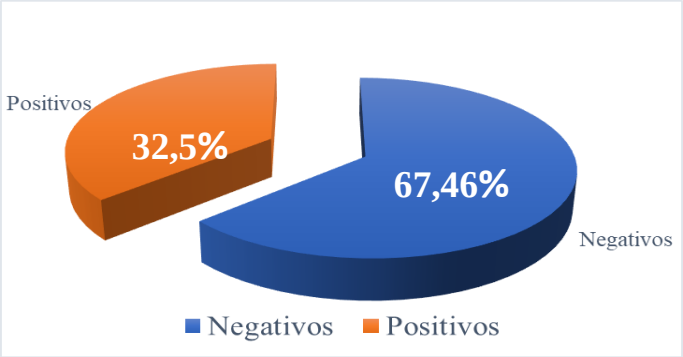

Figura 1. Prevalencia de *P. vivax*. en pacientes con síntomas de infección palúdica. Cumana, estado Sucre, Venezuela. Febrero 2018 – febrero 2020.

En torno a la prevalencia obtenida, en Venezuela la morbilidad por malaria es causada principalmente por *P. vivax*. En el año 2015 se reportaron 136 402 casos, estando el 73,95% de los mismos, representado por esta especie. Los principales focos de trasmisión de malaria en Venezuela se ubican en 3 zonas, al sureste (estados Bolívar y Amazonas) al oeste (estados Táchira, Mérida, Barinas y Apure) y por último al noreste (estados Sucre, Monagas, Anzoátegui y Delta Amacuro) (Wide *et al.*, 2016).

Como se ha mencionado, 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 estado, siendo el principal foco el municipio Cajigal, donde se produjeron los más grandes episodios endémicos de la región, esto, dio una panorámica

de cómo 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 (32,54%) es atribuible a la especie *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) y Mota (2019), refieren prevalencias de *P. vivax* de 66,20% y 79,27%, respectivamente. Por su parte, Rodríguez (2019) en el estado Sucre, reportó 64,52% de prevalencia.

La malaria es una enfermedad reemergente influenciada por factores del parásito, el vector, el hospedador humano y el ambiente. Su aparición e intensidad dependen de cómo interactúan estos elementos. Entre los factores ambientales destacan las precipitaciones, temperatura, humedad y agua estancada, que favorecen la proliferación de vectores. En cuanto al hospedador, medidas como el uso de repelentes, mosquiteros, insecticidas, ropa protectora y la eliminación de criaderos son clave. Los aspectos socioeconómicos y demográficos incluyen condiciones de vida, características de las viviendas, hacinamiento y desplazamientos hacia áreas de minería. Además, existen desafíos como la resistencia de los parásitos a los 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 son 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).

En lo concerniente a la densidad parasitaria, en la figura 2 se muestra la intensidad de infección de los pacientes con infección por *P. vivax* evaluados. Una vez aplicado los cálculos, se evidenció que la mayoría de los pacientes evaluados (35,42%, n=34) presentó infección moderada, seguido por los de infección intensa (33,33%, n=32), y los de infección leve (31,25%, n=30).

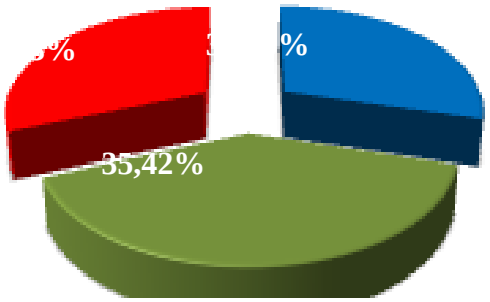

Figura 2. Distribución de la densidad parasitaria de los pacientes con infección por *P. vivax*. Cumana, estado Sucre, Venezuela, febrero 2018 – febrero 2020.

Los resultados de la presente investigación se corresponden con lo reportado por Cáceres *et al.* (2012) en el municipio Barú, Panamá, quienes reportaron un 25,30% de los pacientes con infección intensa, 40,96% moderada y el 33,73% leve para *P. vivax*. Sin embargo, difieren de la infección por *P. vivax* reportada por Carmona *et al.* (2010),

en la región de Urabá, Colombia, en donde 38,00% de los pacientes presentaron infección leve, seguido por el 12,00% moderada y el 50,00% de los casos con infección intensa.

Ante la sospecha de infección palúdica, es esencial confirmar la presencia de *Plasmodium*, identificar la especie involucrada y realizar un recuento parasitario para determinar la densidad de los parásitos en sangre, un indicador crítico de la gravedad de la enfermedad. La evaluación de estos parámetros no solo permite establecer el nivel de riesgo para el paciente, sino que también optimiza la respuesta terapéutica adaptándola a la severidad del caso. En regiones endémicas, algunos individuos desarrollan cierto grado de inmunidad parcial, lo que suele reflejarse en bajos niveles de parasitemia. Esta condición contrasta significativamente con la situación de viajeros o inmigrantes no inmunes, quienes suelen presentar cuadros clínicos más graves. Comprender estas diferencias es crucial para personalizar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de la malaria (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 con el extendido sanguíneo, junto a medidas de contingencia, fortaleciendo la atención al paciente, se puede evitar que se produzcan nuevos casos de malaria en la zona, ya que un diagnóstico rápido permite proporcionar un tratamiento oportuno, evitando la 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 (100,00%), sudoración (79,17%) escalofrío (77,08%), debilidad (67,71%), mareo (54,17%) y cefalea (41,67%).

Estos hallazgos clínicos son similares a los reportados en diferentes investigaciones (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.

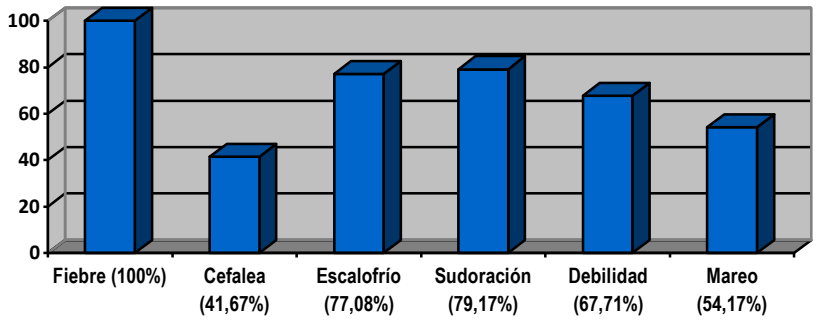

Figura 3. Distribución porcentual de los signos clínicos presentados en los pacientes con infección por *P. vivax.* Cumaná, estado Sucre, Venezuela, febrero 2018 – febrero 2020.

Los signos y síntomas de la malaria son inespecíficos, pero los más frecuentes son: fiebre, cefalea, artromialgias, escalofríos, mareo, 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 y respiratorias (Warrell, 2002; Santa *et al*., 2010; Ramírez *et al.*, 2012).

La fisiopatología de la malaria y sus manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con la especie del parásito y su ciclo de vida. Los síntomas clásicos ocurren debido a la ruptura masiva de esquizontes, que liberan merozoítos y desencadenan un aumento en la concentración de TNF-α. Esta liberación activa macrófagos y promueve la producción de citoquinas proinflamatorias, generando inflamación sistémica, característica 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 esta especie 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, particularmente en adultos que habitan en regiones con niveles moderados a altos de transmisión. A lo largo del tiempo, la exposición repetida a la malaria en estas áreas permite que los individuos desarrollen cierta inmunidad parcial, lo que disminuye el riesgo de padecer formas graves de la enfermedad. Sin embargo, esta inmunidad adquirida no proporciona una protección completa contra nuevas infecciones (Bousema *et al*., 2004; Campuzano y Blair, 2018).

Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa entre la sudoración con el grado de infección ($p<0,05$), la mayoría de los pacientes sintomáticos presentó infecciones moderadas (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación de las manifestaciones clínicas con el grado de infección en pacientes con malaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Grado de infección	Manifestación clínica				χ^2	P
	Si		No			
	N°	%	N°	%		
	Sudoración					
Leve	25	32,89	5	25,00		
Moderada	31	40,79	3	15,00		
Elevada	20	26,32	12	60,00	8,68	0,0130*
	Escalofrío					
Leve	23	31,08	7	31,82		
Moderada	27	36,49	7	31,82		
Elevada	24	32,43	8	36,36	0,19	0,9112ns
	Mareo					
Leve	18	34,62	12	27,27		
Moderada	17	32,69	17	38,64		
Elevada	17	32,69	15	34,09	0,66	0,7179ns
	Debilidad					
Leve	22	33,85	8	25,81		
Moderada	23	35,38	11	35,48		
Elevada	20	30,77	12	38,71	0,83	0,6599ns

Nº: número de pacientes; %: porcentaje; *: p<0,05 (significativo); ns: p>0,05 (no significativo). Con la corrección de Yate´s

Al analizar la sintomatología y la parasitemia, no se observa asociación significativa entre los escalofríos, mareos y debilidad con la intensidad de infección (p>0,05),001), a pesar que la mayoría de los pacientes que presentaron las mencionadas manifestaciones clínicas, presentaron parasitemias de moderadas a elevadas.

Las manifestaciones clínicas de la malaria reflejan una interacción directa entre la parasitemia y el estado inmunológico del paciente. Mientras la primera impulsa los síntomas, la inmunidad puede mitigarlos o, en algunos casos, intensificar el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad. En pacientes inmunes, la parasitemia puede tardar varios días en ser detectada debido a su bajo umbral pirogénico, dificultando su identificación mediante métodos como la gota gruesa. Por otro lado, la baja mortalidad asociada a infecciones por *P. vivax* se debe a su preferencia por infectar reticulocitos, lo que resulta en niveles de parasitemia más bajos comparados con infecciones causadas por *P. falciparum* (Campuzano y Blair, 2018).

De acuerdo a los resultados de esta investigación se infiere que la asociación estadística obtenida entre sudoración y parasitemia de *P. vivax* podría estar vinculada a las características particulares de esta especie y su interacción con el hospedador. Debido a que esta especie produce niveles de parasitemia relativamente bajos al infectar reticulocitos, los mecanismos de respuesta fisiológica del hospedador, como la sudoración, podrían manifestarse más intensamente como un intento de regulación térmica ante la infección. Además, factores relacionados con el ciclo de vida y metabolismo de *P. vivax* podrían influir en la expresión clínica predominante de sudoración, pudiendo ser de utilidad como un indicador clínico de severidad.

En la tabla 3 se muestran los resultados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los parámetros glóbulos rojos (GR), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de

hemoglobina corpuscular media (CHCM) en los pacientes con malaria y el grupo control, se pueden evidenciar diferencias altamente significativas (p<0,001) entre las medianas de contaje de GR, Hb, Hto y CHCM, en ambos grupos, con una tendencia a la disminución en los pacientes palúdicos.

Tabla 3. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para glóbulos rojos ($x10^{12}$/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), y los índices hematimétricos VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%), en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetros	Maláricos		Controles		p
	M	IQR	M	IQR	
Glóbulos rojos	3,92	1,00	4,41	0,71	0,0002***
Hemoglobina	11,30	3,40	12,55	1,60	0,0000***
Hematocrito	35,25	11,40	37,30	4,70	0,0418***
VCM	89,45	6,64	86,50	10,40	0,0784ns
HCM	28,80	2,65	29,00	2,71	0,3143ns
CHCM	32,15	1,57	33,65	2,10	0,0000***

VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. M: mediana, IQR. rango intercuartil. ns: diferencia no significativa (p>0,05); ***: diferencia altamente significativa (p<0,001).

En general, los valores de GR, Hb y Hto disminuyen en los pacientes maláricos (Rodríguez *et al*., 2008; Tan *et al*., 2008). En algunos casos, los pacientes deben ser sometidos a transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, debido a la gravedad de la anemia. Se sabe que el aumento de la 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).

En presencia de altos niveles de parasitemia, la hemólisis excesiva de los glóbulos rojos infectados puede desencadenar anemia. Aunque este mecanismo no está completamente esclarecido, se considera que dos posibles causas son el incremento en la destrucción de eritrocitos y la disminución en su producción. Además, incluso sin complicaciones adicionales, una parasitemia elevada puede ser letal, llegando a tasas de mortalidad de

hasta el 50 % en pacientes con niveles superiores al 10 % en regiones 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 célula infectada, mientras que en la malaria por *P. falciparum*, esta relación es más cercana a 8-1 (Douglas *et al*., 2012).

La malaria causada por *P. vivax* se caracteriza por desencadenar una intensa respuesta inmunitaria en el huésped. Este parásito genera una serie de reacciones, entre las cuales destaca el llamado "efecto espectador", responsable de la eliminación de aproximadamente 34 células no infectadas por cada célula infectada. Este fenómeno ocurre porque, al detectar células infectadas, el sistema inmunológico activa macrófagos y linfocitos T, los cuales liberan citoquinas y otras moléculas que, inadvertidamente, pueden dañar células cercanas no infectadas. Además, la ruptura de glóbulos rojos infectados libera metabolitos tóxicos y antígenos que fomentan una respuesta inflamatoria, contribuyendo a la destrucción de eritrocitos no infectados. Además, en algunos casos, el sistema inmunológico puede producir autoanticuerpos que atacan a los hematíes no infectados, contribuyendo a su eliminación (Douglas *et al*., 2012; OMS, 2016). Toda esta etiopatogenia implica un descenso en el número de glóbulos rojos, hematocrito y CHCM, lo cual se corresponde con lo obtenido en esta investigación.

En la tabla 4 se observa la relación entre la presencia de anemia en pacientes con malaria y el sexo de los mismos. Tras aplicar el análisis estadístico chi cuadrado, los resultados muestran que no existe una asociación significativa entre el género del paciente y la aparición de anemia en esta población estudiada ($p>0,05$). Esto indica que la presencia de anemia está más vinculada a factores relacionados con la fisiopatología del parásito,

como el grado de parasitemia y el impacto del mismo en la hemólisis y producción de eritrocitos, y no con diferencias biológicas inherentes al género.

Tabla 4. Asociación de la anemia con el sexo en pacientes con malaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Sexo	Con anemia		Sin anemia		χ^2	p
	(n)	(%)	(n)	(%)		
Femenino	28	35,00	6	37,50		
Masculino	52	65,00	10	62,50	0,04	0,8486ns

n: número; %: porcentaje; χ^2: chi-cuadrado; p: p valor

La patogénesis de la anemia palúdica es multifactorial. Al ser el *Plasmodium* un parásito intraeritrocítico existe una destrucción de glóbulos rojos que contienen parásitos en la ruptura del esquizonte. Sin embargo, un contribuyente más importante es la destrucción acelerada de glóbulos rojos no parasitados, que es paralela a la gravedad de la enfermedad, así como la diseritropoyesis de la médula ósea (White, 2018), Los hallazgos obtenidos refuerzan la necesidad de focalizar las estrategias de manejo en la dinámica del parásito, y no en características demográficas como el sexo.

En la tabla 5 se muestran los resultados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los hematíes, hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), VCM, HCM y CHCM de acuerdo al grado de infección, se pueden evidenciar diferencias significativas ($p<0,05$) entre las medianas en ambos grupos para el VCM, encontrándose más bajo en la infección moderada, sin embargo, todas las medianas se encuentran en el valor de referencia.

Tabla 5. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los hematíes (x 10^{12}/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), e índices hematimétricos VCM (fl), HCM (pg) y CHCM (%) de acuerdo al grado de infección. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	Leve		Moderada		Intensa		P
	M	IQR	M	IQR	M	IQR	
Glóbulos rojos	3,78	1,02	4,05	1,05	3,96	1,24	0,1779ns
Hemoglobina	11,10	3,70	11,40	2,60	11,60	4,10	0,4318ns
Hematocrito	34,00	13,30	35,50	8,00	36,00	13,55	0,6809ns
VCM	90.87	7.09	87,66	6,07	90,17	7,24	0,0266**
HCM	29.15	2.68	28,55	3,00	28,75	2,85	0,2587ns
CHCM	32.00	1.26	32,40	1,80	32.09	1.53	0,2495ns

Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. M: mediana, IQR. rango intercuartil. ns: sin diferencias significativas (p>0,05). *: diferencias significativas (p<0,05).

Con respecto a la comparación de los parámetros GR, Hb, Hto e índices hematimétricos con diferentes grados de parasitemia, se evidenció disminución en dichos parámetros, pero indistintamente del grado de infección, lo cual puede notarse al dar diferencias estadísticas no significativas de acuerdo a la prueba realizada. Los índices HCM y CHCM, no mostraron significancia estadística, por lo que se presume que estos parámetros tienen un comportamiento similar indistintamente de la carga parasitaria. Estos resultados no estuvieron en concordancia con los presentados en una investigación realizada por Guimarães da Costa *et al*. (2017), quienes evidenciaron una reducción significativa de la hemoglobina y el hematocrito en los pacientes evaluados a medida que aumento el grado de parasitemia.

Kotepui *et al*. (2015) informaron que tanto el recuento de glóbulos rojos como la hemoglobina disminuyen significativamente en pacientes con parasitemia alta, en comparación con aquellos que presentan parasitemia baja o moderada (p<0,05). Además, observaron que los índices hematimétricos VCM y HCM se reducen de manera significativa en pacientes con parasitemia moderada en comparación con los de parasitemia baja y alta (p<0,05). Sin embargo, estos resultados contrastan con los hallazgos de la presente investigación, en la cual los índices hematimétricos

permanecieron dentro de los valores de referencia. Cabe destacar que el VCM mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de la mediana más alto en pacientes con parasitemia leve (90,87 fl) en comparación con aquellos con parasitemia moderada (87,66 fl), aunque ambos valores se encuentran dentro del rango de referencia.

En el estudio realizado por Kotepui *et al*. (2014), se observó un aumento en el ancho de distribución de eritrocitos, indicador que refleja la variabilidad en el tamaño y volumen de los hematíes en pacientes con malaria. Este hallazgo coincide con la diferencia estadística registrada en el VCM en esta investigación, lo que podría atribuirse a la invasión del parásito, especialmente de *P. vivax*, que suele provocar un leve agrandamiento de los glóbulos rojos. Este aumento inicial en el tamaño de los eritrocitos se ve seguido por la ruptura de las células infectadas, un proceso característico de la fisiopatología de la malaria (Koltas *et al*., 2007).

Al analizar el tipo morfológico de anemia presente en pacientes maláricos, se puede evidenciar en la tabla 6, que la mayoría presentaron anemia normocítica/normocrómica con grados de infección moderado (52,38%), intenso (48,39%) y leve (44.44%). Mientras que se presentó anemia normocítica/hipocrómica en infecciones intensas (41,94%), moderadas (38,09%) y leves (37,04%).

Tabla 6. Tipo morfológico de la anemia de acuerdo al grado de infección en pacientes con malaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Tipo de anemia	Grado de infección					
	Leve		Moderado		Intenso	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Normocítica/normocrómica	12	44,44	11	52,38	15	48,39
Normocítica/hipocrómica	10	37,04	8	38,09	13	41,94
Macrocítica/normocrómica	2	7,41	1	4,76	0	0,00
Macrocítica/hipocrómica	3	11,11	1	4,76	3	9,68

(n): número; (%): porcentaje

Existen diferentes clasificaciones morfológicas de la anemia. 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 76 y 96 fl. Las anemias macrocíticas (VCM > 96 fl) pueden ser megaloblásticas (por deficiencia de vitamina B12 y/o folatos) o no megaloblásticas (por hemólisis, alcoholismo, insuficiencia hepática, u otros mecanismos poco conocidos). En las anemias microcíticas (generalmente hipocrómicas) (VCM <76 fl y HCM <27 pg/dl), la deficiencia nutricional de hierro es una de sus principales causas (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. 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).

La anemia causada por *Plasmodium* involucra varios factores relacionados con la infección. En primer lugar, se produce un aumento en la destrucción de los glóbulos rojos debido a la ruptura de esquizontes maduros, lo que genera una disminución del hematocrito de hasta un 10%. Además, hay un acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos parasitados y no parasitados, predominando la hemólisis extravascular, especialmente en el bazo, causada por alteraciones en la membrana eritrocítica que inducen su fagocitosis por macrófagos o anticuerpos IgM e IgG. Por último, se destruyen glóbulos rojos no parasitados debido a lesiones en la membrana eritrocítica derivadas de inflamaciones provocadas por el *Plasmodium*, radicales libres y una menor

flexibilidad en dichas membranas (Bashawi *et al*., 2002; Weatherall *et al*., 2002; Llanos *et al*., 2004).

En segundo lugar 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), factores no evaluados en la presente investigación (Maina *et al*., 2010).

Los resultados encontrados en la presente investigación reflejan un estado de anemia generalmente de tipo normocítico-normocrómico, en los pacientes con paludismo, los cuales coinciden con resultados reportados por otros autores (Rodríguez *et al*., 2006; Velásquez *et al*., 2006; Fermín, 2019; Rodríguez, 2019, Riyaz *et al*., 2023). Por su parte, la mayor prevalencia de anemia normocítica/hipocrómica, así como de bajos niveles de hemoglobina en esta investigación, 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, lo cual, 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 7 se muestran los resultados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los parámetros leucocitos y recuento diferencial blanco (valores relativos y absolutos), en los pacientes con malaria y el grupo control. Se pueden evidenciar diferencias altamente significativas ($p<0,01$) en los leucocitos entre las medianas en ambos grupos, con una tendencia a la disminución en los pacientes palúdicos, a pesar de encontrarse la misma dentro del rango de referencia. Cabe destacar que estudios han demostrado que

en el inicio de la infección el contaje de leucocitos disminuye bruscamente al mismo tiempo que inician los síntomas (Oh *et al.*, 2001).

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*, éstas 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).

Para el recuento diferencial de leucocitos, valores relativos y absolutos de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos, en los pacientes con malaria y el grupo control, se pueden evidenciar en la mencionada tabla, que existen diferencias muy significativas ($p<0,01$) entre las medianas de los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos, además de diferencias significativas ($p<0,05$) para el valor absoluto de eosinófilos entre ambos grupos.

Tabla 7. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para leucocitos ($x10^9$/L) y contajes relativos (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	**Pacientes**		**Controles**		**P**
	M	**IQR**	**M**	**IQR**	
Leucocitos	5,90	2,72	7,10	1,10	0,0002***
SN	63,00	17,50	63,00	9,00	0,7074ns
L	35,50	18,00	34,50	9,00	0,5416ns
SE	0,00	2,00	1,00	3,00	0,0818ns
VAN	3,60	2,48	4,46	0,87	0,0022**
VAL	2,02	1,34	2,37	0,76	0,0098**
VAE	0,00	0,12	0,00	0,20	0,0450**

M: mediana, IQR. rango intercuartil, SN: valor relativo de neutrófilos, L: valor relativo de linfocitos, SE: valor relativo de eosinófilos, VAN: valor absoluto de neutrófilos, VAL: valor absoluto de linfocitos, VAE: valor absoluto de eosinófilos, ns: sin diferencia significativa ($p>0,05$). ***: diferencia altamente significativa ($p<0,001$). *: diferencia significativa ($p<0,05$). **: diferencia muy significativa ($p<0,01$).

En el recuento diferencial, el parámetro estadístico no dio diferencias significativas entre las medianas de los valores relativos de leucocitos, mientras que en los valores absolutos si hubo diferencias estadísticas, a pesar que el valor de las medianas se encuentra dentro de los valores de referencia en ambos grupos. El uso de valores absolutos en estudios de investigación, complementando el valor relativo se justifica, para evitar diagnosticar falsos niveles de estas células en los casos de una leucocitosis o leucopenia, siendo este parámetro de mayor rendimiento que el uso de porcentaje, previniendo dar conclusiones erróneas al interpretar solo valores relativos (Krause, 1994).

La neutrofilia observada en algunos pacientes de esta investigación (38,64%), es comúnmente hallada en pacientes con paludismo, y 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).

Estas variaciones leucocitarias coinciden con los resultados obtenidos por Kotepui *et al*. (2007) y Riyaz *et al*. (2023), en los que se demostró leucocitosis en un número representativo de pacientes al inicio de la infección a expensas de los segmentados neutrófilos.

En la tabla 8 se presentan los resultados de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, que analiza el contaje total de leucocitos y los contajes relativos y absolutos de segmentados

neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos según el grado de infección. Los datos evidencian que, en cuanto al contaje leucocitario, las medianas no muestran diferencias significativas (p>0,05) respecto a los niveles de parasitemia.

Este hallazgo permite inferir que existe una similitud en la respuesta inmunológica general para *P. vivax*, indistintamente al grado de parasitemia, lo que sugiere que, aunque los cambios en los subtipos celulares pueden estar influenciados por el grado de infección, el contaje global de leucocitos en la mayoría de los pacientes evaluados permanece constante.

Por su parte, los contajes relativos y absolutos de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos de acuerdo al grado de infección, se pueden evidenciar diferencias significativas (p>0,05) entre las medianas de contajes relativo y absoluto de eosinófilos y el contaje absoluto de linfocitos.

Tabla 8. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los leucocitos ($x10^9$/L), y contajes relativos (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos de acuerdo al grado de infección. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	**Leve**		**Moderada**		**Intensa**		**p**
	M	**IQR**	**M**	**IQR**	**M**	**IQR**	
Leucocitos	5.75	2.35	6,05	2,74	5.50	3.58	0,7319ns
SN	57.50	18.25	63,00	17,00	66.50	25.00	0,0863ns
L	40.00	18.25	35,00	18,50	32.00	23.25	0,0572ns
SE	0.00	1.00	1,00	2,00	1.00	2.00	0,0304**
VAN	3.48	2.09	3,69	1,93	4.06	3.31	0,3610ns
VAL	2.29	1.65	2,13	1,28	1.40	1.17	0,0325**
VAE	0.00	0.06	0,07	0,13	0.05	0.14	0,0309**

M: mediana, IQR. rango intercuartil. SN: valor relativo de neutrófilos, L: valor relativo de linfocitos, SE: valor relativo de eosinófilos, VAN: valor absoluto de neutrófilos, VAL: valor absoluto de linfocitos, VAE: valor absoluto de eosinófilos, ns: sin diferencia significativa (p>0,05). *: diferencia significativa (p<0,05).

Los valores obtenidos para los leucocitos se encuentran de acuerdo a las medianas dentro de los valores de referencias, pero son menores en la parasitemia intensa. Esta reducción fue principalmente debida a la caída significativa en el número absoluto de

linfocitos, pero contrarrestada en parte por un ligero aumento en el número absoluto de segmentados neutrófilos. Sin embargo, al comparar los valores de leucocitos estos no mostraron diferencias significativas de acuerdo a la parasitemia.

Estos resultados concuerdan con diversos estudios que evalúan el contaje de leucocitos en malaria causada por *P. vivax*, los cuales reportan valores normales o bajos. Los casos reportados de leucocitosis son menores y generalmente están asociados a malaria complicada (Jain y Kaur, 2005; Oh *et al*., 2001). Investigaciones han demostrado la asociación entre leucopenia y malaria, y entre leucocitosis con casos severos de malaria. McKenzie *et al*. (2005), en trabajos realizados comparando el contaje de leucocitos de individuos sanos e infectados con *P. falciparum* y *P. vivax*, encontraron que el contaje de leucocitos fue menor en pacientes infectados con *P. falciparum* que en los infectados con *P. vivax*, sin embargo, en todos los casos el número de glóbulos blancos se mantuvo dentro de los parámetros de referencia. Estudios previos realizados por Erhart *et al*. (2004) observaron que, al inicio de la infección, el recuento de leucocitos disminuye de forma brusca al mismo tiempo que se inicia la fiebre y la infección se hace detectable por microscopia.

Los resultados del recuento diferencial pueden ser respaldados científicamente por estudios que analizan los perfiles hematológicos en infecciones por *P. vivax*. Estas diferencias suelen estar asociadas con la respuesta inmunológica del huésped frente a la infección. Por ejemplo, la eosinofilia relativa puede reflejar una activación del sistema inmunológico, mientras que las alteraciones en los valores absolutos de linfocitos pueden estar relacionadas con la modulación de la respuesta inmune adaptativa durante la malaria. Estos cambios son indicadores de interés en el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad (Kassa *et al*., 2006; Long y Zavala, 2017).

Un pequeño porcentaje de pacientes presentó eosinofilia leve, tanto relativa (8,33%) como absoluta (4,17%), lo que podría atribuirse a factores secundarios no evaluados en este estudio, como la presencia de parásitos intestinales o reacciones de

hipersensibilidad. Aunque autores como González *et al*. (2009) han documentado casos de eosinofilia leve durante la fase de recuperación en pacientes con infección palúdica, este no fue el caso de los participantes de esta investigación, quienes fueron evaluados al inicio de los síntomas.

Por otra parte, Jadhav *et al*. (2004), en un estudio realizado en la India, señalaron que aunque no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el contaje de leucocitos y los segmentados neutrófilos de pacientes con malaria, pudieron observar que los recuentos de leucocitos menores a 4,0 x 10^9 leucocitos/L fueron más comunes en los pacientes con malaria causada por *P. vivax*, mientras que los contajes por encima de 11,0 x 10^9 leucocitos/L, fueron más frecuentes en los pacientes que tenían malaria causada por *P. falciparum*.

En la presente investigación se observó un ligero aumento del valor relativo de segmentados neutrófilos, especialmente en el grado de infección intensa y moderada, lo que está asociado a la etapa aguda de la infección malárica. Además, se observó valores levemente disminuidos de los valores absolutos de linfocitos durante la malaria aguda, los cuales estuvieron más disminuidos a mayor grado de parasitemia, demostrando además una diferencia estadística significativa.

En este sentido, se han señalado dos mecanismos potenciales que pueden explicar la depleción de los linfocitos en sangre periférica durante la fase aguda de la infección, como son el secuestro de los mismos en los nódulos linfáticos o en otras partes del cuerpo y/o la muerte anormal de las células a través de la apóptosis. En el primer caso se ha evidenciado el aumento de citoquinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión en plasma de personas infectadas con malaria aguda por *P. vivax,* y se cree que la aparición y desaparición observada de estas moléculas 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 contaje de las células inmunitarias en sangre periférica (Helmby *et al*., 2000).

El segundo mecanismo sugerido se ha observado en células inmunitarias en estudios hechos con modelos animales y humanos, pero aún no se ha demostrado el mecanismo exacto en que puede ocurrir la muerte apoptótica de las células, ni el impacto que esta tiene en la disminución de la población de linfocitos (Jadhav *et al*., 2004; Kassa *et al*., 2006).

En la tabla 9 se presentan los resultados de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para el parámetro contaje de plaquetas en los pacientes con malaria y el grupo control. En ella, se evidencian diferencias altamente significativas (p<0,001) entre las medianas de ambos grupos, con una clara tendencia a la disminución en los pacientes palúdicos. Este hallazgo resalta la relación entre la malaria y la trombocitopenia, que podría estar vinculado a procesos como la destrucción plaquetaria o alteraciones en la producción de plaquetas.

Tabla 9. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para contaje de plaquetas ($x10^9$/L) en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	**Pacientes**		**Controles**		**p**
	M	**IQR**	**M**	**IQR**	
Plaquetas	94,00	80,00	235,00	95,00	0,0000***

M: mediana, IQR: rango intercuartil. ***: diferencia altamente significativa (p<0,001).

Ríos *et al.* (2005) han propuesto que los casos de trombocitopenia por paludismo, se deben a la destrucción mediada por complejos inmunitarios formados por antígenos de *Plasmodium* spp., e inmunoglobulinas séricas, principalmente anticuerpos antiplaquetarios de tipo IgG e IgM. En el mismo estudio se reportó que el 77,00% de los pacientes con *P. vivax*, poseían un recuento plaquetario menor a 150,0 $x10^9$/L. En la investigación realizada por Arboleda *et al.* (2012) se encontró que, en promedio general, los casos de malaria tenían un contaje plaquetario de 88,0 $x10^9$/L, el primer día de

hospitalización, al segundo día se observó una tendencia al descenso en las plaquetas de los pacientes, con un promedio de 66,0 $x10^9$plaquetas/L de sangre.

Como se ha planteado, la malaria se puede asociar a numerosas alteraciones hematológicas. Entre ellas, ha tenido relevancia además de la anemia, la relación entre la malaria y la trombocitopenia, por lo que se demuestra el rol importante que juegan las plaquetas en la malaria, describiéndose 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 esta alteración debido a la activación de la coagulación, además de los procesos inflamatorios inherentes a la enfermedad (Guimarães da Costa *et al*., 2017). Algunas investigaciones han señalado, que la máxima trombocitopenia ocurre entre el primer y sexto día de la infección y gradualmente el contaje retorna a la normalidad entre el día 5 al 7 después que cesa la parasitemia (Makkar *et al*., 2002; Ríos *et al*., 2005).

En la tabla 10 se muestran los resultados de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para plaquetas de acuerdo al grado de infección, se pueden evidenciar que no existen diferencias significativas (p>0,05) entre las medianas.

Tabla 10. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para las plaquetas ($x10^9$/L), de acuerdo a la densidad parasitaria. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	**Leve**		**Moderada**		**Intensa**		**p**
	M	**IQR**	**M**	**IQR**	**M**	**IQR**	
Plaquetas	94.00	89.00	89,50	62,25	106.00	88.50	0,5712ns

M: mediana, IQR. rango intercuartil. ns: diferencia estadística no significativa (p>0,05).

Estos resultados indican, que la trombocitopenia en la malaria por *P. vivax* no siempre está directamente relacionada con el nivel de parasitemia en sangre. Se infiere esto se

debe a que los mecanismos que causan la disminución de plaquetas pueden ser independientes de la cantidad de parásitos presentes. Entre los factores que contribuyen a la trombocitopenia se encuentran, el secuestro esplénico, la producción de anticuerpos antiplaquetarios, o las alteraciones en la médula ósea que pueden afectar la trombopoyesis (Mota, 2019). Un estudio evaluó la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con malaria por *P. vivax*, destacando su papel en la trombocitopenia (Galindo *et al*., 2005). Mientras que, en otra investigación realizada en Venezuela, se encontró que la trombocitopenia es un indicador de malaria aguda, pero su correlación con la parasitemia es negativa, lo que refuerza la idea de que otros factores están involucrados (González *et al*., 2009).

Al analizar el tipo de alteración hematológica presente en pacientes maláricos de acuerdo al grado de infección (tabla 11), se puede evidenciar que, en infecciones intensas, la mayoría presentó anemia (37,84%), leucopenia (50,00%), neutrofilia (75,00%) y linfopenia (47,83%). En infecciones moderadas la mayoría presentó leucocitosis (85,71%) y trombocitopenia (40,84%). Mientras que en las infecciones leves se observó mayormente neutropenia (47,06%) y linfocitosis (40,38%).

Tabla 11. Frecuencia de alteraciones hematológicas en los pacientes de acuerdo al grado de infección malárica. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Grado de infección	Alteración			
	Si		No	
	N°	%	N°	%
Anemia				
Leve	24	30,38	6	35,29
Moderado	27	36,49	7	41,18
Intenso	28	37,84	4	23,53
Leucopenia				
Leve	5	22,73	25	33,78
Moderado	6	27,27	28	37,84
Intenso	11	50,00	21	28,38
Leucocitosis				
Leve	0	0,00	30	33,71

Moderado	6	85,71	28	31,46
Intenso	1	14,28	31	34,83
Neutropenia				
Leve	8	47,06	22	27,85
Moderado	3	17,65	31	39,24
Intenso	6	35,29	26	32,91
Neutrofilia				
Leve	2	7,14	28	41,18
Moderado	5	17,86	29	42,65
Intenso	21	75,00	11	16,18
Linfopenia				
Leve	4	17,39	26	35,62
Moderado	8	34,78	26	35,62
Intenso	11	47,83	21	28,77
Linfocitosis				
Leve	21	40,38	9	21,95
Moderado	18	34,62	16	39,02
Intenso	13	25,00	19	46,34
Trombocitopenia				
Leve	20	28,17	10	40,00
Moderado	29	40,84	5	20,00
Intenso	22	30,99	10	40,00

Nº: número de pacientes. %: porcentaje

Los cambios hematológicos encontrados en la malaria juegan un papel importante en la complicación de la enfermedad. La infección está usualmente asociada a anemia y trombocitopenia, así como a numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, cuya gravedad depende de la especie del parásito que esté implicada, del grado de parasitemia y el 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*., 2009).

La hemólisis de los glóbulos rojos, es uno de los aspectos más destacados de la malaria. 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 *P. vivax*, puede presentarse reticulocitosis, poiquilocitosis, anisocitosis, policromatofilia y granulaciones basofílicas (Rey, 2001).

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, Asi mismo, Rodríguez *et al*. (2006) observaron leucocitosis en individuos con malaria severa por *P. vivax*. A diferencia de esta investigación, en la que la leucocitosis fue mayor en los pacientes con parasitemia moderada. Por su parte, diversos autores describen la reducción en el número de leucocitos en pacientes con malaria (Michon *et al*., 2007; Lin *et al*., 2010), lo que contrasta con esta investigación en donde se observó disminución de leucocitos más notoria en la parasitemia intensa.

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, que suelen estar relacionados con la carga parasitaria (Tobón *et al*., 2015).

En lo que respecta a las plaquetas, en el presente estudio la mayoría de los pacientes con paludismo presentaron trombocitopenia (73,96%), con mayor cantidad de pacientes en la parasitemia moderada, por lo que este parámetro no es determinante en la disminución de las plaquetas. La trombocitopenia no estuvo presente en el 26,04% de los pacientes evaluados en esta investigación, sin embargo, se sabe que la misma es común en la

patogénesis de la malaria debido a los procesos inflamatorios inherentes a la enfermedad, el secuestro esplénico, entre otras causas (Guimarães da Costa *et al*., 2017).

La densidad parasitaria influyó en la disminución de la Hb y Hto, encontrándose el mayor número de pacientes con anemia, en sujetos con parasitemia alta, resultado esperado, porque se está en presencia de una anemia hemolítica por ruptura de hematíes parasitados; sin embargo, como se ha demostrado, la parasitemia no es un factor determinante en la variación de los valores de leucocitos y plaquetas, en los que puede haber mayor variabilidad. 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 o por parásitos intestinales), 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.

En la tabla12 se muestran los resultados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación sistémica en los pacientes con malaria y el grupo control, se pueden evidenciar diferencias altamente significativas (p<0,001) entre las medianas en ambos grupos para plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación, encontrándose en los pacientes palúdicos un poco más bajos que en controles.

Tabla 12. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices de inflamación neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación sistémica, en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	Pacientes		Controles		p
	M	IQR	M	IQR	
INL	1,78	1,66	1,83	0,77	0,6338ns+
IPL	52,72	39,21	105,66	33,75	0,0000***
IIIS	190,84	185,92	457,63	168,16	0,0000***

INL: índice neutrófilo linfocito. IPL: índice plaquetas linfocito. IIIS: índice inmunidad inflamación sistémica. M: mediana, IQR. rango intercuartil. ***: diferencia altamente significativa (p<0,001). ns: diferencia estadística no significativa (p>0,05).

Los índices inflamatorios como el INL, IPL e IIIS, son herramientas útiles para evaluar la respuesta inflamatoria y el estado inmunológico en diversas enfermedades, entre las cuales se puede incluir la malaria. La diferencia estadística altamente significativas observada en el IPL puede explicarse porque este índice refleja la interacción entre la inflamación (plaquetas) y la respuesta inmunitaria adaptativa (linfocitos). Como ya se ha mencionado, en la malaria la trombocitopenia es común debido al secuestro esplénico, destrucción inmunomediada y consumo esplénico de plaquetas en procesos inflamatorios. Esto, combinado con una disminución relativa de linfocitos debido a la activación inmunitaria, puede explicar los valores más bajos de este índice en los pacientes con malaria en comparación con los controles (Thill *et al.*, 2019).

Por su parte, el índice IIIS combina neutrófilos, linfocitos y plaquetas, siendo un marcador de inflamación sistémica. En la malaria, la activación del sistema inmunológico innato (aumento de neutrófilos) y la disminución de plaquetas y linfocitos contribuye a que el IIIS sea más bajo en los pacientes infectados. Este índice refleja un estado de inflamación crónica y supresión inmunitaria, condición que puede reflejarse en algunos pacientes con malaria (Long y Zavala, 2017).

En cuanto al índice INL, aunque no se observa diferencias estadísticas significativas, para estos pacientes maláricos con respecto al grupo control, este suele aumentar en infecciones agudas debido a la marcada neutrofilia y linfopenia relativa, indicándose una respuesta inflamatoria activa. Estos cambios en los índices inflamatorios son consistentes con los efectos de la malaria en el sistema hematológico e inmunológico, donde la inflamación y la activación inmunitaria juegan un papel central (González *et al*., 2009; Kotepui *et al*., 2014; Loredana y Ioan, 2021). Cabe destacar que, al no tener los mismos valores de referencia establecidos para la enfermedad malárica, es necesario realizar un mayor número de estudios al respecto.

En la tabla 13 se muestran los resultados la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices de inflamación INL, IPL e IIIS de acuerdo al grado de infección, se pueden evidenciar que no existen diferencias estadísticas significativas (p>0,05) entre las medianas.

Tabla 13. Resumen estadístico de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para los índices de inflamación neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad inflamación sistémica, de acuerdo al grado de infección en pacientes con malaria y en individuos del grupo control. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	Leve		Moderada		Intensa		P
	M	IQR	M	IQR	M	IQR	
INL	1,42	1,19	1,80	1,69	2,13	2,76	0,0719ns
IPL	52,70	39,30	47,86	37,30	59,12	61,93	0,0598ns
IIIS	159,86	185,34	176,98	129,30	229,81	230,20	0,1608ns

M: mediana, IQR. rango intercuartil. ns: diferencia estadística no significativa (p>0,05).

La falta de diferencias estadísticas entre los índices inflamatorios y la densidad parasitaria en malaria por *P. vivax* puede explicarse por la naturaleza compleja de la respuesta inmunológica y hematológica en esta enfermedad. Aunque estos índices tienden a elevarse con el aumento de la parasitemia, su relación con la densidad parasitaria no es lineal ni directa debido a varios factores, como, por ejemplo, la trombocitopenia que es independiente de la carga parasitaria.

Los índices inflamatorios reflejan una respuesta inmunitaria global que incluye la activación de neutrófilos, linfocitos y plaquetas. En la malaria, esta respuesta puede ser modulada por factores como la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF-α e IL-6), que no necesariamente se correlacionan con la densidad parasitaria, sino con la severidad de la inflamación (Obeagu, 2024).

Aunque no existe un valor de corte universalmente aceptado para estas razones en el diagnóstico de infección malárica, esto presenta una oportunidad para una mayor investigación y estandarización. Además, la fluctuación de estas razones a lo largo de

una infección, subraya la importancia de múltiples mediciones a lo largo del tiempo para un monitoreo efectivo de la respuesta al tratamiento (Thill *et al.*, 2019).

La tabla 14 muestra el análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y contaje de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito e índices hematimétricos. Los resultados demuestran relación significativa ($p<0,05$) entre la densidad parasitaria y el contaje de glóbulos rojos, no pudiéndose observar la misma tendencia con el resto de los parámetros ($p>0,05$).

Tabla 14. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y hematíes ($x10^9$/L), hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), e índices hematimétricos VCM, HCM y CHCM. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

Parámetro	**Estimado**	**Error estándar**	**T**	**P**
Glóbulos rojos	19125,30	7815,27	2,45	0,0164*
Hemoglobina	-1266,62	3464,28	-0,36	0,7155ns
Hematocrito	-1901,15	1072,25	-1,77	0,0796ns
VCM	2250,87	71,08	0,32	0,7522ns
HCM	-1081,24	1120,30	-0,89	0,3780ns
CHCM	1254,38	1081,01	1,16	0,2490ns

*: diferencia estadística significativa ($p<0,05$). ns: diferencia estadística no significativo ($p<0,05$).

El resultado obtenido en el análisis de regresión múltiple, puede explicarse por varios mecanismos fisiopatológicos específicos del *P. vivax*, los cuales invaden preferentemente glóbulos rojos jóvenes (reticulocitos). Esto puede llevar a una disminución en el contaje total de glóbulos rojos, mientras que los niveles de hemoglobina y hematocrito pueden mantenerse relativamente estables debido a la compensación por glóbulos rojos no infectados (White, 2018).

Así mismo, la malaria puede afectar la eritropoyesis, pero este impacto puede ser más evidente en el número total de glóbulos rojos que en los índices hematimétricos, que

reflejan características promedio de los glóbulos rojos restantes (Weatherall, 2002; White, 2018). La liberación de citocinas proinflamatorias durante la infección puede alterar la dinámica de los glóbulos rojos, pero no necesariamente afecta directamente la concentración de hemoglobina o el VCM. Además, factores como la inmunidad adquirida y la genética del huésped pueden influir en cómo se manifiestan los cambios hematológicos en respuesta a la densidad parasitaria (González *et al*., 2009).

La tabla 15 muestra el análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y el contaje total de leucocitos, así como el contaje relativo y absoluto de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos. Los resultados muestran que no existe relación significativa ($p>0,05$) entre la densidad parasitaria y los parámetros analizados.

Tabla 15. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y leucocitos y contaje relativo (%) y absolutos ($x10^9$/L) de segmentados neutrófilos, linfocitos y segmentados eosinófilos. Periodo febrero 2018 a febrero 2020.

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	T	P
LEUCOCITOS	-260,87	186,97	-1,39	0,1663ns
SN	-111,27	440,12	-0,25	08010ns
L	-117,99	443,66	-0,26	0,7909ns
SE	363,77	522,86	0,69	0,4883ns
VAN	-174,97	192,29	-0,91	0,3652ns
VAL	-822,20	432,88	-1,89	0,0606ns
VAE	6231,22	4395,00	1,55	0,1235ns

SN: valor relativo de neutrófilos, L: valor relativo de linfocitos, SE: valor relativo de eosinófilos, VAN: valor absoluto de neutrófilos, VAL: valor absoluto de linfocitos, VAE: valor absoluto de eosinófilos, ns: no significativo ($p<0,05$).

De acuerdo a estos resultados se rechaza la hipótesis nula y se fuerza la hipótesis que la densidad parasitaria no siempre se correlaciona de forma directa con cambios específicos en los parámetros hematológicos evaluados de la línea leucocitaria, esto es debido a la variabilidad en la respuesta inmune de cada individuo. Factores como la genética, la edad, el estado nutricional e incluso la exposición previa a infecciones

pueden influir en cómo el sistema inmunológico responde a la infección malárica (Belachew, 2018).

De igual manera, factores como el tamaño de la muestra y la heterogeneidad de los datos pueden influir en los resultados. Cabe destacar que los cambios en los parámetros hematológicos pueden estar influenciados por múltiples factores además de la densidad parasitaria, como infecciones concomitantes, estrés oxidativo y la presencia de otras enfermedades (Vásquez y Tobón, 2012). Esto puede diluir cualquier relación directa entre la densidad parasitaria y los parámetros leucocitarios valorados.

En la tabla 16 se presenta el resultado del análisis de varianza de la regresión múltiple entre la densidad parasitaria como variable independiente y el contaje de plaquetas como variable dependiente, en cuyo análisis se indica que no existe relación significativa ($p>0,05$) entre la densidad parasitaria y el parámetro analizado.

Tabla 16. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y contaje de plaquetas ($x10^9$/L). Periodo febrero 2018 a febrero 2020

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	t	P
Plaquetas	5,91	6,96	0,85	0,3983ns

ns: diferencia estadística no significativa ($p>0,05$).

La ausencia de una relación significativa entre la densidad parasitaria y el contaje de plaquetas podría explicarse por la complejidad de los factores biológicos involucrados. La respuesta inmune del huésped, la etapa del ciclo de vida del parásito y la variabilidad entre las especies de *Plasmodium* son aspectos clave que pueden influir en estas variables de manera independiente. Además, las diferencias individuales en factores como el estado nutricional o la presencia de coinfecciones podrían actuar como confusores, enmascarando posibles relaciones (González *et al*., 2009; Legorreta y

Sánchez, 2013). Esto sugiere que la interacción entre la densidad parasitaria y las plaquetas es multifactorial y no necesariamente lineal.

Además, es importante considerar que la trombocitopenia, aunque es común en infecciones por malaria, no siempre guarda una relación directa con la carga parasitaria debido a mecanismos compensatorios o diferencias en la patogénesis (según la especie de parásito involucrada), y/o el estado nutricional e inmunológico del individuo infectado (González *et al*., 2009; Muskus, 2022).

La tabla 17 muestra el análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y los índices INL, IPL e IIIS, los resultados demuestran que existe relación significativa ($p<0,05$) entre la densidad parasitaria y el IPL.

Tabla 17. Resumen estadístico del análisis de regresión múltiple entre valores de densidad parasitaria y los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e Inmunidad inflamación sistémica. Periodo febrero 2018 a febrero 2020

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	t	P
INL	-198,22	382,24	1,92	0,0584ns
IPL	36,71	14,86	2,50	0,0140*+
IIIS	-1,82	2,06	-0,87	0,3778ns

*: diferencia estadística significativa ($p<0,05$). ns: diferencia estadística no significativa ($p>0,05$).

Los resultados del análisis de regresión múltiple indican una relación significativa ($p<0,05$) entre la densidad parasitaria y el IPL, lo que sugiere que este índice puede ser un marcador relevante en el contexto de las infecciones por *P. vivax*. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han destacado el papel de las plaquetas y los linfocitos en la respuesta inmune frente a infecciones (Maouia *et al*., 2020), esto también se cumple particularmente en la malaria.

Las plaquetas están completamente preparadas para interactuar estrechamente con agentes infecciosos y células del sistema inmunitario innato y adaptativo. Esto se logra

mediante una amplia gama de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias. Las plaquetas, además de su función en la coagulación, participan activamente en la respuesta inflamatoria, mientras que los linfocitos desempeñan un rol clave en la inmunidad adaptativa (Kassa *et al*., 2006; Maouia *et al*., 2020). Por lo tanto, se infiere que el IPL, podría reflejar el balance entre procesos inflamatorios y de respuesta inmune en pacientes con alta densidad parasitaria.

La ausencia de una relación significativa con los otros índices analizados (INL e IIIS), puede deberse a que estos parámetros están más asociados a procesos inflamatorios inespecíficos o sistémicos que no necesariamente guardan una correlación directa con la densidad de parásitos. Esto refuerza la idea de que el IPL podría ser más específico para evaluar la dinámica entre la respuesta inmune y la carga parasitaria en este tipo de infecciones.

Estos hallazgos subrayan la importancia de continuar investigando el valor del IPL como un biomarcador potencial en la evaluación y seguimiento de infecciones por *Plasmodium*. Además, es necesario un diseño de estudio más amplio que permita explorar cómo influyen factores adicionales, como la gravedad de la enfermedad, la respuesta inmunitaria individual y la especie del parásito, en la relación observada.

La principal limitación de este estudio que representa un factor de confusión que puede afectar parámetros hematológicos, son las infecciones (bacterianas, virales y parasitarias), deficiencias nutricionales y antecedentes genéticos de los pacientes. Este estudio también utilizó la microscopía como único método de detección de *Plasmodium*; lo que significa que algunos pacientes que resultaron negativos, podrían haber tenido parásitos de la malaria, los cuales serian detectados únicamente mediante PCR, y esto podría haber llevado a una subestimación de la prevalencia y al efecto de la parasitemia de la malaria sobre los parámetros hematológicos.

CONCLUSIONES

La identificación de *Plasmodium vivax* como agente etiológico en los pacientes con clínica presuntiva de malaria confirma la relevancia de dicha especie en la región estudiada.

La prevalencia del 32,54% en las muestras analizadas evidencia la necesidad de implementar estrategias diagnósticas tempranas y eficaces para controlar la infección por *P. vivax.*

La variabilidad en la densidad parasitaria, con predominancia de niveles moderados (35,42%) e intensos (33,33%), refleja la dinámica huésped-parásito y su influencia en la progresión clínica y sintomatología de la enfermedad.

Los signos clínicos que se observaron como, fiebre (100%), sudoración (79,17%), escalofrío (77,08%), debilidad (67,71%), mareo (54,17%) y cefalea (41,67%), resaltan las respuestas fisiológicas del organismo ante la infección. La sudoración mostró una asociación significativa con la intensidad de la parasitemia, lo que subraya su posible utilidad como un indicador clínico de severidad

Se hayo diferencias estadísticamente altamente significativas para los parámetros hematológicos evaluados CE, Hb, CHCM, CL, CP, IPL e IIIS; muy significativas en VAN y VAL, y significativas para el Hto y VAE, entre ambos grupos (pacientes maláricos y controles). Estas alteraciones sugieren un impacto directo de la infección sobre los sistemas hematológico e inmunológico. Estas modificaciones reflejan la activación de mecanismos inflamatorios y el compromiso en el transporte de oxígeno, factores clave en la fisiopatología de la malaria.

Comparando los parámetros hematológicos e índices de inflamación en diferentes grados de parasitemia, se evidenció diferencia significativa en el VCM, SE, VAE y

VAL. Esto sugiere su valor como posibles marcadores de gravedad. Estos hallazgos abren la puerta a nuevas investigaciones orientadas a validar su uso en la práctica clínica y mejorar el manejo integral de los pacientes.

Al relacionar como se ven afectados los parámetros evaluados de acuerdo a la densidad parasitaria, solo se mostró asociación en el CE y el IPL. Esto subraya su valor como posibles herramientas para monitorear la gravedad de la enfermedad. Además, el índice de inflamación IPL emerge como un recurso prometedor por su fácil aplicación y relevancia biológica, ofreciendo nuevas perspectivas en el manejo clínico de la malaria.

Estos resultados contribuyen con información crucial para ampliar el entendimiento de la malaria, fortalecer el diagnóstico y desarrollar intervenciones terapéuticas más precisas y adaptadas a las necesidades específicas de los pacientes, beneficiando tanto la práctica clínica, como las políticas de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

Alger, J. 1999. Diagnóstico microscópico de la malaria: gota gruesa y extendido fino. *Rev Med Hondur, 67*: 216-218.

Alger, J. 2001. Densidad parasitaria en malaria: Métodos de determinación y su interpretación. *Rev Med Hondur, 69*: 118-120.

Alonzo, C.; García, E.; Martínez, E.; Flores, J.; Zaragoza, F.; Briones, D., López, G.; Rivera, H.; Schmidt, A. y Velarde, V. 2019. Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados. *Rev Med MD*, 10(2): 84–88.

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.

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.

Balta, S.; Kurtoglu, E.; Kucuk, U.; Demirkol, S. y Ozturk, C. 2014. Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *12*(5): 537–538.

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. *Rev Venez Salud Publ, 7*(1): 17-25.

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

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

Belachew, E. 2018. Immune Response and Evasion Mechanisms of *Plasmodium falciparum* Parasites. *J Immunol Res*, 25; 2018:6529681. doi: 10.1155/2018/6529681.

Bloland, P. y Williams, H. 2002. *Malaria control during mass population movements and natural disasters*. Washington: National Academies Press.

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. *Malar J, 3*(18): 1-6.

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. *Med Lab*, *16*(7-8): 311-354.

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, 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, 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. *J Infect Dis*, *15*(1): 2-9.

Crutcher, J. y Hoffman, S. 1996. Malaria. In: Baron S (ed.). *Medical Microbiology*. 4th Edn. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston.

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

Erhart, L.; Yingyuen, K.; Chuanak, N.; Laoboonchai, A.; Miller, S.; Meshnick, S.; Gasser, R. y Wongsrichanalai, C. 2004. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-inmune population of western Thailandia. *Am Soc Trop Med Hyg*, 70(1):8-14.

Escalante, A. y Pacheco, M. 2019. Malaria molecular epidemiology: an evolutionary genetics perspective. *Microbiol spectr*, *7*(4): 10.1128/microbiolspec.ame-0010-2019.

Felisa, M. 2017. Anemia microcítica-hipocrómica: anemia ferropénica versus β talasemia menor. *Acta Bioquím Clín Latinoam, 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..; Allen, S.; Allen, A.; Alpers, M.; Weatherall, D. y Day, K. 2008. Increased microerythrocyte count in homozygous alpha + −thalassaemia contributes to protection against severe malarial anaemia. *PLOS Med, 5*(3): e56.

Furuncuoğlu, Y.; Tulgar, S.; Dogan, A.; Cakar, S.; Tulgar, Y. y Cakiroglu, B. 2016. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci, 20*:1300-1306.

Galindo, M.; Torres, J.; Noya, O. y Martínez, N. 2005. Anticuerpos antiplaquetarios y trombocitopenia por *Plasmodium vivax*, XII Congreso de la asociación panamericana de infectología. VI Congreso venezolano de infectología II simposio latinoamericano y del caribe de infecciones de transmisión sexual 15 al 18 mayo – 2005. Caracas, Venezuela disponible en:
https://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeintidos/Congreso/ArchivosPDF/codigo59.pdf

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. *Rev Chil Infectol, 33*(4): 468-471.

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. *Invest Clin, 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 Trop, 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. *Med 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. *Rev Pan-Amaz Saude, 8*(2): 13-21.

Gürol, G.; Çiftci, I.; Terizi, H.; Atasoy, A.; Ozbek, A. y Köroglu, M. 2015. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*, 25:521-525.

Guthrie, G.; Charles, K.; Roxburgh, C.; Horgan, P.; McMillan, D. y Clarke, S. 2013. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, *88*(1):218–230.

Helmby, H.; Jönsson, G. y Troye, M. 2000. Cellular changes and apoptosis in the spleens and peripheral blood of mice infected with blood-stage Plasmodium chabaudi chabaudi AS. *Infect Immun, 68*:1485-1490.

Hemmer, C.; Holst, F.; Kern, P.; Chiwakata, C.; Dietrich, M. y Reisinger, E. 2006. Stronger host response per parasitized erythrocyte in *Plasmodium vivax* or *ovale* than in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health, 11*(6): 817-823.

Jadhav, U.; Patkar, V. y Kadam, N. 2004. Thrombocytopenia in malaria correlation with type and severity of malaria. *J Assoc Physicians India, 52*: 615-618.

Jain, M. y Kaur, M. 2005. Comparative study of microscopic detection methods and haematological changes in malaria. *Indian Pathol Microbiol, 48*(4):464-467.

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.

Kassa, D.; Petros, B.; Mesele, T.; Hailu, E. y Wolday, D. 2006. Characterization of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with acute *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria infections at Wonji Sugar estate, Ethiopia. *Clin Vaccine Immunol*, 376-379.

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. *Rev Fac Med, 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. *Am J Trop Med Hyg, 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 Med J, 28*: 1765-1769.

Kotepui, M.; Phunphuech, B.; Phiwklam, N.; Chupeerach, C. y Duangmano, S. 2014. Effect of malarial infection on haematological parameters in population near Thailand-Myanmar border. *Malar J, 13*:218. Doi: https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-218.

Kotepui, M.; Piwkham, D.; Phun, 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. *Hematol Oncol Clin North Am, 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.

Lagunas, M.; Mijangos, F.; Terán, J.; Lagunas, M.; Martínez, N. y Reyes, I. 2017. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx, 33*(3):303–309.

Legorreta, M. y Sánchez, P. 2013. La respuesta inmune celular contra el Plasmodium: agente etiológico de la malaria. Vertientes. *Rev Esp Cienc Salud*, 2(1-2). Recuperado: https://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/33051

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

Long, C. y Zavala, F. 2017. Immune responses in malaria. Cold Spring Harb Perspect Med, 7(8):a025577. doi: 10.1101/cshperspect.a025577

López, F. y Schmunis, G. (eds). 1988. *Diagnóstico de Malaria*. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica Nº. 512.

Loredana, G. y Ioan, M. 2021. Recent Advances in Understanding the Inflammatory Response in Malaria: A Review of the Dual Role of Cytokines. *J Immunol Res*. ID 7785180. https://doi.org/10.1155/2021/7785180

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

Maina, R.; Walsh, D.; Gaddy, C.; Hongo, G.; Waitumbi, J.; Otieno, L.; Jones, D. y Ogutu, B. 2010. Impact of *Plasmodium falciparum* infection on haematological parameters in children living in Western Kenya. *Malar J, 13*; 9(Suppl 3): S4. doi: 10.1186/1475-2875-9-S3-S4.

Makkar, R.; Mukhopadhyay, S.; Monga, A. y Ajay, G. 2002. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia. *Braz J Infect Dis*, *6*(5): 263-265.

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. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, *24*(1): 27-34.

Maouia, A.; Rebetz, J. y Kapur, R. 2020. Semple The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev*, *34*(4): 209-220.

Martínez, E. y Tobón, A. 2014. Platelet profile is associated with clinical complications in patients with *vivax* and *falciparum* malaria in Colombia. *Rev Soc Bras Med Trop*, *47*(3): 341-349.

Martínez, D., Beltrán, A., Beloqui, O., y Huerta, A. 2016. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*, *36*(4), 397-403. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018

Mawson, A. 2013. The pathogenesis of malaria: a new perspective. *Pathog Glob Health*, *107*:122–129.

Mckenzie, E.; Prudhomme, W.; Magill, A.; Forney, R.; Permpanich, B.; Lucas, C.; Gasser, R. y Wongsrichanalai, C. 2005. White Blood Cell Counts and malaria. *J Infect Dis*, *192*:323-330.

Menard, D.; Barnadas, C.; Bouchier, C.; Henry, C.; Gray, L.; Ratsimbasoa, A.; Thonier, V.; Carod, J.; Domarle, O.; Colin, Y.; Bertrand, O.; Picot, J.; King, C.; Grimberg, B.; Mercereau, O. y Zimmerman, P. 2010. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci USA*, *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. *Am J Trop Med Hyg, 76*(6):997–1008.

Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). 2016. *Boletín Epidemiológico Semanal Nº 52 del 2015*. Semana epidemiológica Nº 52 hasta el 02 de enero de 2016.

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.

Muskus, M. 2022. Mecanismos inmunológicos asociados a trombocitopenia en pacientes con malaria por *Plasmodium vivax.* Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de Magíster en Microbiología Tropical Universidad de Córdoba Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Colombia.

Naing, C.; Whittaker, M.; Nyunt, V. y Mak, J. 2014. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: A systematic review and meta-analysis. *PLOS NTD, 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.

Obeagu, E. 2024. Role of cytokines in immunomodulation during malaria clearance. *Ann Med Surg*, *86*(5): 2873-2882, Doi: 10.1097/MS9.0000000000002019.

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.

Olivier, M.; Van Den Ham, K.; Shio, M.; Kassa, F. y Fougeray, S. 2014. Malarial pigment hemozoin and the innate inflammatory response. *Front Immunol*, *5*:25.

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). 2016. *Control y eliminación del paludismo por plasmodium vivax: informe técnico.* Organización Mundial de la Salud. https://iris.who.int/handle/10665/204494

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

Price, R.; Simpson, J. y Nosten, F. 2001. Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg, 65*: 614–622.

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

Rey, L. 2001. *Parasitología*. 3ra ed. Editora Guanabara Koogan S. A. Río de Janeiro, Brasil. Pp 371-385.

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. *An Med Interna, 22*(12): 561-568.

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

Riyaz, P.; Vamshi, G. y Boddapati, A. 2023. Hematological Alterations in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax Malaria Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital. *Med Lab J*, 17(2): 1-6. Doi: 10.29252/mlj.17.2.1

Rodríguez, A.; Benítez, J. y Arria, M. 2008. Malaria mortality in Venezuela: focus on deaths due to *Plasmodium vivax* in children. *J Trop Pediatr, 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. *Ecol Model, 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, A.; 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*? *Am J Med, 119*(11):e9–e10.

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

Sáez, V.; Martínez, J.; Rubio, Y. y Delgado, L. 2007. Evaluación semanal de la relación malaria, precipitación y temperatura del aire en la Península de Paria, estado Sucre, Venezuela. *Bol Malariol y Sal, 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. *Bol Venez Infectol, 30*(1): 17-23.

Santa, P.; Vázquez, M.; Latorre, E.; Mairal, P.; Cortina, P.; Puy, A.; Adiego, B.; Leitmeyer, K.; Lucientes, J. y Sierra, 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. *Rev Med Hered, 13*(4): 140-143.

Taha, K.; Zein, S.; Idrees, M.; Makboul, G. y Baidas, G. 2007. Hematological changes in malaria: relation to Plasmodium species. *Am J Trop Med Hyg, 39*(3): 262-267.

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

Thill, P.; Legrain, A.; Salle, V.; Smail, A.; Duhaut, P. y Schmidt, J. 2019. Valeur diagnostique du rapport neutrophiles/lymphocytes devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne. *MMI*, 49(4), S67.

Tobón, A.; Mesa, E. y Miranda, A. 2015. Leukogram Profile and Clinical Status in *vivax* and *falciparum* Malaria Patients from Colombia. *J Trop Med, 2015;* 2015:796182. doi: 10.1155/2015/796182.

Varo, R.; Chaccour, C. y Q. Bassat. 2020. Actualización en malaria. Med Clin, 155(9): 395–402.

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. *Fund Med Sur, 13*(3): 129-135.

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.; Miller, L.; Baruch, D.; Marsh, K.; Doumbo, O.; Casals, C. y Roberts, D.2002. Malaria and the red cell. *Hematol,* 35–57.

White, N. 2018. Anemia y malaria. *Malar J,* 17: 371. https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9

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. *Bol Malar y Sal, 56*(2): 160-171.

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

World Health Organization (WHO). 2022. *Malaria key facts - newsroom*. Geneva. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria.

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

ANEXOS

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por cumplir con una normativa de la Universidad de Oriente, se está realizando el trabajo de ascenso titulado: "COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS E ÍNDICES DE INFLAMACIÓN DE ACUERDO A LA DENSIDAD PARASITARIA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium vivax*, DE CUMANÁ. ESTADO SUCRE, VENEZUELA".

Yo, _____, portador de la cédula de identidad Nº _____, 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

APÉNDICE 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIA
DEPARTAMENTO DE BIOÁNALIIS

CUESTIONARIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

1. DATOS DEL PACIENTE

Paciente Nº: _____ Fecha: _____

Edad: _____ Sexo: _____

2. HALLAZGOS CLÍNICOS

Fiebre: _____ Mareo: _____ Cefalea: ____ Sudoración: ____ Debilidad: _____

Escalofrío: ____ Convulsiones: _____ Asintomático: _____

Otro: _____ 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

Hemoglobina (g/dl): _____

Hematocrito (%): _____

Contaje de glóbulos rojos ($x10^{12}$/L): _____

VCM (fl): _____

HCM (pg): _____

CHCM (%): _____

Contaje de glóbulos blancos ($x10^{9}$/L): _____

Contaje de plaquetas ($x10^{9}$/L): _____

Recuento diferencial de leucocitos

Neutrófilos (%): _____

Linfocitos (%): _____

Eosinófilos (%): _____
Neutrófilos (x10^9/L): _____
Linfocitos (x10^9/L): _____
Eosinófilos (x10^9/L): _____

Índices de inflamación

INL: _____
IPL: _____
IIIS: _____

5. PRUEBAS PARA LA INVESTIGACIÓN

Gota gruesa y extendido sanguíneo:
Resultados:

Negativo: ____ Positivo: _____
Especie: _____

HOJAS DE METADATOS

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

Título	Comportamiento clínico, parámetros hematológicos e índices de inflamación de acuerdo a la densidad parasitaria, en pacientes con infección por *Plasmodium vivax*, de Cumaná. estado Sucre, Venezuela.
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	**Código Orcid / e-mail**	
Hannaoui Rodríguez Erika Josefina	**ORCID**	**https://orcid.org/0000-0002-0173-0019**
	e-mail	**erikajhr@yahoo.com**
	e-mail	**ehannoaui@udo.edu.ve**
	ORCID	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

parámetros hematológicos
densidad parasitaria
plasmodium vivax
indices de inflamación

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	**Bioanálisis**
Línea de investigación: Hematología	

Resumen (abstract):

En el presente estudio se evaluó el comportamiento clínico, parámetros hematológicos e índices de inflamación y su relación con la densidad parasitaria en 295 pacientes adultos con infección por *Plasmodium vivax* que asistieron al laboratorio de emergencia del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (HUAPA) de Cumaná, estado Sucre. De igual manera, fue evaluado un grupo control de 50 individuos. A cada participante se le aplicó un cuestionario clínico-epidemiológico, previo a un consentimiento informado, para posteriormente tomar una muestra de sangre periférica para la detección del parasito mediante gota gruesa y extendido sanguíneo, igualmente se realizó una toma de muestra por punción venosa para el análisis de los parámetros hematológicos: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), contaje de eritrocitos (CE), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemaoglobina corpuscular media (CHCM), contaje leucocitario (CL), recuento diferencial blanco, valores relativos (SN, L, SE) y valores absolutos (VAN, VAL, VAE), y contaje plaquetario (CP), en un analizador de hematología modelo AcT diff 2 marca Beckman Coulter. Además, se determinaron los índices: neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas/linfocitos (IPL) e índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIIS). De las 295 muestras de pacientes con síntomas presuntivos de infección palúdica, 96 (32,54%) resultaron positivas, identificándose únicamente la especie *Plasmodium vivax*. En lo concerniente a la densidad parasitaria, se evidencia que la mayoría de los pacientes presentó infección moderada (35,42%), e intensa (33,33%), y el menor porcentaje presentó infección leve (31,25%). Los signos clínicos más frecuentes presentados fueron: fiebre (100%), sudoración (79,17%), escalofrío (77,08%), debilidad (67,71%), mareo (54,17%) y cefalea (41,67%). Al analizar la sintomatología y la parasitemia, se observa asociación significativa solo en la sudoración ($p<0,05$); las demás manifestaciones clínicas no mostraron diferencias significativas en relación al grado de infección ($p>0,05$). Entre la cuantificación de los parámetros hematológicos evaluados de los pacientes infectados con malaria y el grupo

control, se halló una diferencia altamente significativa ($p<0,001$) en el CE, Hb, CHCM, CL, CP, IPL e IIIS; muy significativa ($p<0,01$) en VAN, VAL; y significativa ($p<0,05$) en el Hto y VAE. Con respecto a la comparación de los parámetros hematológicos e índices de inflamación con diferentes grados de parasitemia, se evidenció solo diferencia estadística significativa ($p<0,05$) en el VCM, SE, VAL y VAE, mostrándose la variabilidad de manera más marcada en los pacientes con mayor carga parasitaria. Al relacionar como se ven afectados los parámetros evaluados de acuerdo a la densidad parasitaria, solo se mostró asociación en el CE y el IPL. Estos resultados resaltan la importancia de evaluar los índices de inflamación en malaria, un aspecto poco explorado pero clave para comprender la respuesta del organismo a la infección. La asociación entre algunos parámetros hematológicos y la densidad parasitaria evidencia la necesidad de profundizar en su rol como posibles marcadores de gravedad. Estos hallazgos aportan información valiosa para futuras investigaciones y podrían contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código ORCID / e-mail	
	ROL	**CA** ☐ **AS** ☐ **TU** ☐ **JU** ☐
	ORCID	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	**CA** ☐ **AS** ☐ **TU** ☐ **JU** ☒
	ORCID	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	**CA** ☐ **AS** ☐ **TU** ☐ **JU** ☒
	ORCID	
	e-mail	
	e-mail	

Fecha de aprobación:

Año	**Mes**	**Día**
2025	**04**	**01**

Lenguaje: **SPA**

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo
NSUAGR_HREJ2025

Alcance:

Espacial: UNIVERSAL

Temporal: INTEMPORAL

Título o Grado asociado con el trabajo: Ascenso

Nivel Asociado con el Trabajo: Agregado

Área de Estudio: Ciencias

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

CU Nº0975

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 Nº 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.

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR
FECHA 5/8/09 HORA 5:20

Cordialmente,

JUAN A. BOLAÑOS CURIEL
Secretario

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA * UNIVERSIDAD DE ORIENTE * SECRETARÍA CONSEJO UNIVERSITARIO

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/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

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 y de Ascenso, 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".

Lcda. Erika J. Hannaoui R.

Autor