



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y
DESARROLLO PROFESIONAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



**PERFIL HEMATOLÓGICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR
Plasmodium falciparum y/o *Plasmodium vivax*, PREVIO Y POSTERIOR
AL TRATAMIENTO CON DROGAS ANTIMALÁRICAS.**

Autores:

Greilymar Tesman

Salim Resk

Tutor:

Yasmin Tang

Cotutor:

Marietta Díaz

Asesor Metodológico:

Yolima Fernández

Naguanagua, Noviembre 2017.



ACTA DE EVALUACIÓN

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por la Coordinación de la Asignatura Trabajo de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Carabobo, para evaluar el trabajo titulado: ***“Perfil Hematológico en Pacientes con infección por Plasmodium falciparum y/o Plasmodium vivax, Previo Y Posterior al Tratamiento con Drogas Antimalàricas .”***, realizado por los estudiantes Greilymar Tesman y Salim Resk.; titulares de la cédulas de Identidad V-22.001.339, V- 20.786.597 respectivamente y tutorado por la Profesora Yasmin Tang, titular de la Cédula de Identidad No. V-7.117.821,y cotutoreado por la Profesora Marietta Díaz, titular de la Cedula de Identidad No. V-9.489.298.Hacemos de su conocimiento que hemos actuado como jurado evaluador del informe escrito, presentación y defensa del citado Trabajo. Consideramos que reúne los requisitos de mérito para su **APROBACIÓN**.

En fé de lo cual se levanta esta acta en Valencia a los 02 días del mes de Noviembre del año dos mil diecisiete.


Prof. Yolima Fernández
13382234
Jurado Principal


Prof. Haifah Kuder
12077837
Jurado Principal


Prof. Diana Graterol
14994305
Jurado Principal



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL COTUTOR

Yo, Prof. Marietta Díaz C.I. V-9.489.298, por medio de la presente hago constar que he aceptado la cotutoría del proyecto de investigación que lleva por título: “**Perfil Hematológico en Pacientes con Infección por Plasmodium falciparum y/o Plasmodium vivax, Previo y Posterior al Tratamiento con Drogas Antimaláricas**”, el cual fue desarrollado en el quinto año de la carrera de Bioanálisis como Trabajo Especial de Grado por los bachilleres: Greilymar Tesman C.I. V-22.001.339 y Salim Resk C.I: V-20.786.597. Así mismo, certifico que he tenido conocimiento de esta investigación desde su inicio hasta su culminación y considero que reúne los requisitos suficientes para ser sometido a evaluación.

Fecha: 02 / 11 / 2017

Firma del Cotutor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESCUELA DE BIOANÁLISIS



ACTA DE EVALUACIÓN

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por la Coordinación de la Asignatura Trabajo de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Carabobo, para evaluar el trabajo titulado: **Perfil Hematológico en Pacientes con Infección por Plasmodium falciparum y/o Plasmodium vivax, Previo y Posterior al Tratamiento con Drogas Antimaláricas**”, presentado por los estudiantes Greilymar Tesman y Salim Resk titulares de la cédula de identidad N° C.I: 22.001.339; C.I. 24.904.279 respectivamente; y tutorado por la Prof. Yasmin Tang titular de la cedula de identidad N° V-7.117.821. Hacemos de su conocimiento que hemos actuado como jurado evaluador del informe escrito, presentación y defensa del citado trabajo. Consideramos que reúne los requisitos de mérito para su APROBACIÓN.

En fe de lo cual se levanta esta acta en Valencia a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Jurado Principal

Prof.
C.I:

Jurado Principal

Prof.
C.I:

INDICE GENERAL

Dedicatoria.....	vi
Agradecimiento.....	viii
Índice de Tablas.....	ix
Resumen.....	xi
Introducción.....	1
Objetivos de la Investigación.....	5
Sujetos y Métodos.....	6
Resultados.....	9
Discusión.....	20
Conclusión.....	26
Referencias Bibliográficas.....	28

DEDICATORIA

En primer lugar a mi **Dios** todopoderoso por su infinito amor y bondad, por guiarme en todo momento y nunca abandonarme.

A mis amados padres **Gladys de Tesman y Omar Tesman** por su amor, y apoyo incondicional, por darme la fuerza necesaria para nunca decaer y cumplir así mis ideales.

A mis amados hermanos **Gregory Tesman, Greison Tesman, Greyner Tesman**, por apoyarme y motivarme a cumplir tan anhelada meta.

A mis queridos sobrinos **Sofia, Camila y Diego Tesman**, para ellos va dedicado este logro.

Asimismo dedico este trabajo a mis seres queridos que no están físicamente pero que desde el cielo me cuidan.

A mis tutoras **Yasmin Tang, Marietta Diaz, y asesora Yolima Fernández** sin ellas no sería posible esta investigación.

A mis familiares, amigos y compañeros que de una u otra manera contribuyeron en el logro de este objetivo.

Greilymar Tesman

DEDICATORIA

En primer lugar a mi **Dios** todopoderoso por su infinito amor y bondad, por guiarme en todo momento y nunca abandonarme.

A mis padres **Lourdes Aurea Vita y Miguel Resk** por su amor, su ayuda cada mañana, por la motivación a no desistir cuando estaba cansado y así nunca abandonar.

A mis abuelos **María Teresa Sulbaran, Oscar Vita, Suad Gali**, por apoyarme a cumplir una de mis tantas metas.

A mis tíos **Oscar Antonio Vita, Jorge Resk, Menda Resk** por su apoyo y colaboración, para ellos va dedicado este logro.

Asimismo dedico este trabajo a mis seres queridos que no están físicamente pero que desde el cielo me cuidan, en especial a mi abuelo **Salim Resk**.

A mis tutoras **Yasmin Tang, Marietta Díaz, y asesora Yolima Fernández** sin ellas no sería posible esta investigación.

A mis familiares, amigos y compañeros que de una u otra manera contribuyeron en el logro de este objetivo.

Salim Resk

AGRADECIMIENTOS

PRINCIPALMENTE A DIOS, por nuestras vidas, por darnos la fuerza y el valor para nunca decaer en nuestro camino, por ser aquel que nunca nos abandona en los momentos más difíciles.

A NUESTROS PADRES, por ser los pilares fundamentales quienes nos guiaron en este camino y quienes con su apoyo, amor y comprensión, nos formaron para lograr lo que hoy día somos, los amamos.

A NUESTRAS TUTORAS Yasmín Tang, Marietta Díaz y asesora Yolima Fernández, excelentes profesionales quienes nos brindaron sus conocimientos, tiempo y paciencia a lo largo de este trabajo de investigación.

AL LCDO. ERICK GONZÁLEZ por el apoyo brindado en el procesamiento de las muestras así como a Yoconda por su colaboración en este arduo trabajo.

Agradecemos también a las Lcda. Hayde Fuente y Edicta Clavel por todo el apoyo brindado en la colección de las muestras en el Laboratorio de Apoyo Epidemiológico (LRAE).

A nuestra **UNIVERSIDAD DE CARABOBO** por recibirnos como nuestro segundo hogar durante todos estos años, por facilitarnos las herramientas, técnicas, habilidades y conocimientos para formarnos profesionalmente.

Y para finalizar también agradecemos a todos los que fueron nuestros compañeros de clase durante todos estos años universitarios ya que gracia al compañerismo, amistad y apoyo moral aportado en alto porcentaje a nuestras ganas de seguir adelante en nuestra carrera profesional.

Greymar Tesman

Salim Resk

INDICES DE TABLAS

N°	Titulo	Pág.
1	Valores de Referencia de parámetros hematológicos	8
2	Distribución corregida de pacientes según la especie infectante	10
3	Distribución de pacientes según el sexo y especie infectante	10
	Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por <i>Plasmodium vivax</i> antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas.	11
5	Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por <i>Plasmodium vivax</i> antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas	12
6	Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas	14
7	Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por <i>Plasmodium falciparum</i> antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas	15
8	Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por Infección mixta (<i>Plasmodium vivax</i> + <i>Plasmodium falciparum</i>) antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas	16
9	Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por Infección mixta (<i>Plasmodium vivax</i> + <i>Plasmodium falciparum</i>) antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas.	17
10	Asociación del tipo de tratamiento y la concentración de glóbulos rojos	18

11	Asociación del tipo de tratamiento y la concentración de hemoglobina	19
12	Asociación del tipo de tratamiento y concentración de glóbulos Blancos	20
13	Asociación del tipo de tratamiento y concentración de plaquetas	20

RESUMEN

PERFIL HEMATOLÓGICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *Plasmodium falciparum* y/o *Plasmodium vivax*, PREVIO Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DROGAS ANTIMALÁRICAS.

Autores: Greilymar Tesman, Salim Resk

Tutor: Yasmin Tang

Cotutor: Marietta Díaz

Asesor Metodológico: Yolima Fernández

Realizado en: Laboratorio Regional de Apoyo Epidemiológico (LRAE), Municipio Naguanagua, Estado Carabobo 2015 - 2016.

Financiado por: Los autores

Línea de Investigación: Parásitos sanguíneos, perfil hematológico

La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium* y transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* siendo las especies *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) y *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), las que clásicamente infectan al hombre. El objetivo de esta investigación fue evaluar los parámetros hematológicos de pacientes infectados con especies de *Plasmodium*, previo y posterior al tratamiento con drogas antimaláricas. Se realizó un estudio descriptivo y correlacional en el que participaron 26 pacientes con diagnóstico positivo a malaria. Se encontró que los pacientes con infección por *P. vivax* e infección mixta mostraron trombocitopenia moderada para el día diagnóstico siendo esto estadísticamente significativo ($p=0,001$) ;($p=0,002$), por lo que la trombocitopenia mostró ser un indicador de malaria aguda. Por su parte en la serie roja se observó que los pacientes con *P.falciparum* presentaron anemia para el día del diagnóstico y en los pacientes con *P.vivax* se apreció una disminución de la serie roja para el día 8 con respecto al día 0 siendo esta variación estadísticamente significativa ($p=0,013$), ($p=0.036$);($p=0,027$). El promedio de los leucocitos para los tres tipos de infecciones se ubicó dentro de los parámetros de referencia para el día diagnóstico. En cuanto a la asociación del tratamiento administrado y los distintos parámetros hematológicos se observó que los pacientes mostraron una mejoría satisfactoria. El perfil hematológico demostró tener utilidad como indicador de la evolución del paciente frente al tratamiento con drogas antimaláricas, al aportar información valiosa al clínico tratante.

Palabras clave: Malaria, *Plasmodium sp.*, anemia, trombocitopenia, Glóbulo rojo

INTRODUCCION

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la Malaria, junto a la Tuberculosis y el SIDA, han sido consideradas como pandemias mundiales; debido a su morbilidad, mortalidad, impacto económico, prevalencia y amplia distribución geográfica. La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium* y transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* siendo las especies, *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) y *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), las que clásicamente infectan al hombre¹.

La transmisión es más intensa en lugares donde los vectores tienen una vida relativamente larga que permite que el parásito tenga tiempo para completar su desarrollo en el interior del mosquito. Puede ser considerada estacional puesto que depende de las condiciones climáticas como temperatura y humedad, que favorecen la reproducción y supervivencia del mosquito, por lo que alcanza su máxima intensidad durante e inmediatamente después de la estación lluviosa.²

Las complicaciones graves y con mayor mortalidad se atribuyen a la malaria por *P. falciparum*, y corresponde al continente africano la mayor tasa de letalidad, para el resto de los continentes la especie de mayor prevalencia es *P. vivax* (causante de más del 50% de la malaria que ocurre fuera de África) y está distribuida en los trópicos y zonas de clima templado, raramente es letal pero capaz de afectar notablemente la actividad

productiva de la población económicamente activa y por ende el desarrollo económico ¹.

En Venezuela y específicamente en el estado Bolívar desde el año 1.983 se ha venido observando un repunte en esta patología, debido a un aumento de la población minera e indígena en constante movilización y a la disminución del presupuesto para los programas de vigilancia y control del paludismo.

En el año 2010 se registraron 45.155 casos, distribuidos en los siguientes estados: Bolívar 39.744 (88,0%), Amazonas 2.797 (6,2%), Sucre 561 (3,5%) y resto del país 56 (1%). La fórmula parasitaria fue de 76,8% para *P. vivax*, 20,4% *P. falciparum*, 2,7% para infecciones mixtas (*P. vivax* + *P. falciparum*) y 0% para *P. malariae* ¹.

En ese mismo sentido para abril de 2015 durante la semana epidemiológica N° 14, se registraron 10.727 muestras tomadas y el diagnóstico de 2.220 casos en el país, 2.192 autóctonos (98,7%) y 28 casos (1,3%) importados del exterior ¹.

Por otra parte, el patrón clínico en la infección por especies de *Plasmodium* es similar a otros cuadros infecciosos, tales como dengue, mononucleosis, leishmaniasis visceral, fiebres hemorrágicas, enfermedad de Chagas en su fase aguda y otros; por lo que es necesario establecer el diagnóstico diferencial, tomando además como dato epidemiológico relevante la localización geográfica del paciente y los grupos en riesgo (etnias, edad, ocupación, género, embarazo) ¹.

En virtud de que las especies de *Plasmodium* son parásitos intracelulares que invaden eritrocitos, los cambios hematológicos son las alteraciones más comúnmente encontradas y juegan un papel importante en

la complicación de la enfermedad, en la cual la infección está usualmente asociada a anemia, trombocitopenia y a numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, cuya gravedad dependerá de la especie del parásito que esté implicada, del grado de parasitemia y del estado inmunitario del individuo³.

Aproximadamente la mitad de pacientes con malaria presentan anemia normocítica, normocrómica y suele ser más frecuente en las infecciones por *P. falciparum*; la causa de la anemia es multifactorial e incluye hemólisis, eliminación de la circulación de los eritrocitos infectados por parte del bazo, exceso de eliminación de eritrocitos no parasitados hasta 90% por senescencia acelerada, supresión de hematopoyesis, disminución en la eritropoyetina, y aumento de la actividad eritrofagocítica. La concentración de leucocitos suele estar relativamente disminuida, y en caso de encontrarse una elevación significativa se debe evaluar la posibilidad de una coinfección bacteriana⁴.

Al respecto, en un estudio realizado en el estado Sucre-Venezuela se observó una mayor incidencia de leucopenia en la malaria por *P. vivax*, siendo la media en el recuento de glóbulos blancos de 6.537 GB/mm³, esto en comparación con 8.663 GB/mm³ en malaria causada por *P. falciparum*.⁵

Por otro lado la aparición de trombocitopenia en *P. vivax* puede llegar a 55%, y puede presentarse con recuento <70.000 plaquetas/ml en infecciones por *P. falciparum*. Sin embargo en un estudio realizado por Rodríguez- Morales, en el estado Sucre – Venezuela a una serie de pacientes ingresados del Hospital Santos Aníbal Dominicci con malaria por *P. vivax* se encontró que estos pacientes desarrollaron trombocitopenia sin diferencia entre los grupos etarios, y algunos casos desarrollaron

trombocitopenia grave, llegando a necesitar transfusiones con concentrado plaquetario⁶

En virtud de la variedad de alteraciones hematológicas descritas y del beneficio que puede tener su observación como parte del control de la evolución de los pacientes tratados por esta infección, se presenta como objetivo de esta investigación la evaluación de los parámetros hematológicos de pacientes infectados con especies de *Plasmodium*, previo y posterior al tratamiento con drogas antimaláricas que asisten al Laboratorio Regional de Apoyo Epidemiológico (LRAE) de Valencia – Edo. Carabobo.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los parámetros hematológicos de pacientes infectados con especies de *Plasmodium*, previo y posterior al tratamiento con drogas antimaláricas que asistieron al Laboratorio Regional de Apoyo Epidemiológico (LRAE) de Valencia-Edo. Carabobo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los parámetros hematológicos de pacientes infectados con especies de *Plasmodium sp*, diagnosticados en el Laboratorio Regional de Apoyo Epidemiológico del estado Carabobo, previo y posterior al tratamiento con drogas antimaláricas.
- Comparar los parámetros hematológicos de pacientes infectados con especies de *Plasmodium*, obtenidos antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas
- Asociar cambios en el perfil hematológico al inicio y final del tratamiento con drogas antimaláricas en los pacientes estudiados, con las especies de *Plasmodium* que se les haya diagnosticado.

SUJETOS Y MÉTODOS

La siguiente investigación fue de diseño no experimental; de tipo descriptiva-correlacional de corte longitudinal y de campo. La muestra estuvo constituida por 26 individuos de ambos sexos (15 hombres y 11 mujeres) con diagnóstico de malaria no complicada positivo a especies de *Plasmodium* que asistieron al Laboratorio Regional de Apoyo Epidemiológico del estado Carabobo (LRAE) durante los años 2015-2016; los datos fueron recolectados con el fin de conocer los parámetros hematológicos de dichos pacientes en el momento del diagnóstico y en cada uno de los dos controles posteriores al inicio del tratamiento. El tratamiento administrado a los pacientes fue por vía oral y corresponde al tratamiento general de malaria no complicada, a los pacientes con diagnóstico de *P. vivax* se le administró una combinación de Cloroquina por 3 días más Primaquina durante 14 días , a los pacientes con infección por *P. falciparum* se les indicó una combinación de Artesunato de sodio, Mefloquina clorhidrato y Primaquina durante 3 días, asimismo aquellos pacientes con infección mixta fueron tratados con una combinación de Artesunato de sodio, Mefloquina clorhidrato durante 3 días más Primaquina durante 14 días .

El estudio fue aprobado por la comisión de ética de la institución y fue conducido de acuerdo a las normas establecidas para investigaciones en seres humanos según la declaración de Helsinki ⁷.

Luego de la firma de consentimiento informado, a cada uno de los pacientes se le tomaron muestras de sangre en tres ocasiones: día diagnóstico (sin tratamiento), a los ocho (8) y a los quince (15) días de haber sido diagnosticados y recibir tratamiento. En cada ocasión se le extrajo una

muestra de 5 mL de sangre periférica mediante venopunción directa en la región antecubital, previa asepsia, la cual se realizó con alcohol etílico, dicha muestra se colocó en tubos tapa morada estéril con anticoagulante Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), para la determinación de los parámetros hematológicos: niveles de hemoglobina, conteo de glóbulos rojos, hematocrito, conteo de leucocitos, conteo de plaquetas y determinación de índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM). Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Prácticas Profesionales de Hematología de la Escuela de Bioanálisis ubicada en el pabellón 5 de la Universidad de Carabobo, en Bárbula, estado Carabobo.

Determinación de los parámetros hematológicos

A cada muestra de sangre se le determinó parámetros hematológicos como: Conteo de glóbulos rojos, niveles de hemoglobina, hematocrito, Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM), Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), Volumen Corpuscular Medio (VCM), conteo de glóbulos blancos; utilizando un equipo automatizado modelo MINDRAY (BC-3200). El recuento diferencial leucocitario (hemograma de schilling) se llevó a cabo según la técnica de microscopía óptica manualmente mediante un frotis de sangre periférica teñido con Giemsa y/o Wright. (Tabla I)

Tabla I. Valores de Referencia de Parámetros hematológicos²⁵

Parámetros Hematológicos	Hombres	Mujeres
Hemoglobina	14-18 g/dl	12-16 g/dl
Hematocrito	40-54 %	37-47 %
CHCM	32 a 36 g/dl	32-36 g/dl
Glóbulos Blancos	4.0-10 x10 ³ gb /mm ³	4.0-10 x10 ³ gb /mm ³
Neutrófilos	50-70 %	50-70%
Linfocitos	20-40%	20-40%
Monocitos	0-8 %	0-8%
Eosinofilos	0-5%	0-5%
Plaquetas	140 – 440 x10 ³ Pq / mm ³	140 – 440 x10 ³ Pq / mm ³

Análisis estadísticos

Los datos de la presente investigación fueron introducidos y almacenados en una base de datos de Excel del paquete Microsoft Office 2013®, y procesados mediante el software estadístico Statistical Package for the Social Sciencies versión (19.9) SPSS para Windows 8®. Para establecer la diferencia de los parámetros hematológicos entre los grupos se utilizó la prueba no paramétrica kruskal wallis, a su vez para establecer la asociación entre el tratamiento administrado y los diferentes parámetros se empleo la prueba Chi cuadrado de Pearson (X^2) con un nivel de confianza de 95% ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

En la presente investigación se evaluaron 26 pacientes con diagnóstico de malaria no complicada positivo a especies de *Plasmodium* de los cuales 14 (53,8%) correspondían a *P. vivax*, 4 (15,4%) a *P. falciparum* y 8 (30,8%) a infecciones mixtas.

Sin embargo, se estableció una corrección en el diagnóstico inicial de los pacientes, debido a que a nivel del primer y segundo control se detectaron casos que inicialmente habían sido diagnosticados como positivos a *P. vivax* y en dichos controles también resultaron positivos a *P. falciparum*, lo cual indica la presencia de una infección mixta en la que no se evidenció *P. falciparum* a nivel de diagnóstico inicial. De modo que aplicando la corrección respectiva, la relación de casos quedó conformada de la siguiente manera:

De los 26 casos en estudio, 4 (15,4%) se le atribuyen a la infección por *P. falciparum*, 12 casos (46,1%) para *P. vivax* y 10 casos (38,5%) para infección mixta (Tabla II).

Así mismo, la distribución de acuerdo al sexo de los pacientes resultó en 11 casos para el sexo femenino, que corresponden al 42,3% del total de los pacientes estudiados, de los cuales se le atribuyen 2 casos a la infección por *P. falciparum*, 6 casos para *P. vivax* y 3 casos para infección mixta. Así mismo para el sexo masculino se registraron 15 casos, representado el 57,7% del total de los pacientes, de los cuales 2 fueron por infección por *P. falciparum*, 6 por *P. vivax*, y 7 por infección mixta (Tabla III)

Tabla II. Distribución corregida de pacientes según la especie infectante:

Agente Etiológico	Diagnóstico Inicial		Diagnóstico Corregido	
	f	%	F	%
<i>Plasmodium</i>	14	(53,8%)	12	(46,1%)
<i>Vivax Plasmodium</i>	4	(15,4%)	4	(15,4%)
<i>falciparum</i>				
Infección	8	(30,8%)	10	(38,5%)
Mixta Total	26	(100%)	26	(100%)

Fuente: Datos de la Investigación.

Tabla III. Distribución de pacientes según el sexo y especie infectante:

Agente Etiológico	Pacientes Femeninas		Pacientes Masculinos	
	f	%	F	%
<i>Plasmodium</i>	6	(54,5%)	6	(40%)
<i>Vivax Plasmodium</i>	2	(18,2%)	2	(13,3%)
<i>falciparum</i>				
Infección	3	(27,3%)	7	(46,7%)
Mixta Total	11	(100%)	15	(100%)

Fuente: Datos de la Investigación.

Luego de aplicar el estadístico Friedman a los parámetros hematológicos de los pacientes con infección por *P. vivax*, *P.falciparum* e infección mixta se encontró:

En la infección por *Plasmodium vivax* se aprecia una disminución de la serie roja (hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, concentración de hemoglobina corpuscular media) para el día 8 (Dx₈) con respecto al día 0 (Dx₀), siendo esta variación estadísticamente significativa ($p=0,013$), ($p=0,036$) ;($p=0,027$). (Tabla IV).

Tabla IV. Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por *Plasmodium vivax* antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas.

Toma de Mx	Mx₀	Mx₈	Mx₁₅	P
Parámetro	Md	Md	Md	
Hemoglobina	13,6	12,55	12,7	0,027
Hematocrito	41,65	39	40,15	0,036
CHCM	32,05	31,9	32,2	0,404
Glóbulos rojos	4,43	4,09	3,76	0,013

Leyenda: Md: Mediana; Glóbulos rojos (millones/mm³); Hematocrito (%); CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl); Hemoglobina (g/dl).
Fuente: Datos de la Investigación

En relación a la serie blanca se observa tendencia al aumento de los valores desde el día diagnóstico 0 (Dx₀) al día 15 (Dx₁₅) manteniéndose dentro de los valores de referencia. En el recuento diferencial se aprecia que

los valores de monocitos se encuentran elevados desde el día diagnóstico al día 15 manteniéndose dentro de los valores normales, en cuanto a los linfocitos presentan un aumento para el día 8 (Dx₈), con respecto al día 0, los segmentados neutrófilos mostraron disminución para el día 15 (Dx₁₅), asimismo los segmentados eosinófilos presentaron diferencias estadísticamente significativa. ($p=0,018$). (Tabla V).

Tabla V. Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por *Plasmodium vivax* antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas

Toma de Mx	Mx₀	Mx₈	Mx₁₅	P
Parámetro	Md	Md	Md	
Glóbulos Blancos	5,35	5,45	5,90	0,135
Neutrófilos	62,5	57,5	57,5	0,062
Linfocitos	32,5	41	36	0,162
Monocitos	0,5	1,5	2,5	0,165
Eosinofilos	2	3	1,5	0,018
Plaquetas	135,5	219,5	365	0,001

GB: Glóbulos blancos (gb/mm³); L: Linfocitos (%); N: Neutrófilos (%); E: Eosinófilos (%); M: Monocitos (%) Plaquetas (x10³Pq/mm³).

Fuente: Datos de la investigación

De los pacientes con infección por *Plasmodium vivax*, cuatro presentaron monocitosis y uno eosinofilia hacia el día 15; mientras que sólo uno experimentó neutrofilia hacia el día diagnóstico, alcanzando luego valores normales.

A su vez al evaluar el conteo plaquetario se apreció que para el día diagnóstico existía una disminución de dichos valores, pero a la semana de haber iniciado el tratamiento dichos valores aumentaron, siendo esto estadísticamente significativo ($p=0,001$). (Tabla V).

Por otra parte en la infección por *Plasmodium falciparum* se observaron valores de hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, concentración de hemoglobina corpuscular media con tendencia al aumento desde el día "0" (Dx₀) al día "15" (Dx₁₅). Tabla (VI).

Tabla VI. Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por *Plasmodium falciparum* antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas

Toma de Mx	Mx₀	Mx₈	Mx₁₅	P
Parámetro	Md	Md	Md	
Hemoglobina	10,7	11,25	12,45	0,174
Hematocrito	34,5	35,05	38,45	0,174
CHCM	31,25	32,05	32,18	0,105
Glóbulos Rojos	3,62	3,67	4,00	0,282

Leyenda: Md: Mediana; Glóbulos rojos (millones/mm³); Hematocrito (%); CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl); Hemoglobina (g/dl).

En el análisis de la serie blanca se observa que en el conteo de glóbulos blancos hay una disminución para el día diagnóstico con respecto al día 15 siendo esto estadísticamente significativo. ($p=0,039$). (Tabla VII).

Tabla VII. Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por *Plasmodium falciparum* antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas

Toma de Mx	Mx₀ Md	Mx₈ Md	Mx₁₅ Md	P
Parámetro				
Glóbulos Blancos	5,40	6,15	6,65	0,039
Neutrófilos	61,5	53	58,5	0,127
Linfocitos	31,5	41	38,5	0,174
Monocitos	0	1,5	2	0,584
Eosinófilos	4,5	4	2,5	0,627
Plaquetas	195	300	394	0,018

Leyenda: GB: Glóbulos blancos (gb/mm³); L: Linfocitos (%); N: Neutrófilos (%); E: Eosinófilos (%); M: Monocitos (%) Plaquetas (x10³Pq/mm³).
Fuente: Datos de la investigación

De los pacientes con infección por *Plasmodium falciparum*, uno experimentó monocitosis y dos eosinofilia hacia el día diagnóstico, pero alcanzaron valores normales para el día 15. También se encontró un paciente con monocitosis y uno con eosinofilia hacia el día 15.

Por otra parte en el conteo de plaquetas se registra una tendencia al aumento para el día 15 siendo esto estadísticamente significativo ($p=0,018$) (Tabla VII).

En cuanto a la infección Mixta (*Plasmodium falciparum* + *Plasmodium vivax*) no se evidenció variaciones en la serie roja, ni en la serie blanca sólo en el valor de las plaquetas se observa tendencia al aumento compensándose la trombocitopenia observada. Mostrando diferencia estadística significativa ($p=0,002$) (Tabla VIII, IX).

Tabla VIII. Parámetros hematológicos (Serie Roja) evaluados en pacientes infectados con malaria por Infección mixta (*Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum*) antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas

Toma de Mx	Mx₀	Mx₈	Mx₁₅	P
Parámetro	Md	Md	Md	
Hemoglobina	12,85	12,75	12,8	0,657
Hematocrito	38,95	38,65	39,5	0,882
CHCM	32,25	31,85	32,88	0,325
Glóbulos Rojos	4,41	4,25	4,20	0,607

Leyenda: Md: Mediana; Glóbulos rojos (millones/mm³); Hematocrito (%); CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl); Hemoglobina (g/dl).

Fuente: Datos de la Investigación

Es valioso señalar que de los pacientes con infección mixta, tres experimentaron neutrofilia y uno eosinofilia hacia el día diagnóstico, pero alcanzaron valores normales en los análisis siguientes. También se

encontraron dos pacientes con monocitosis y uno con eosinofilia hacia el día 15.

Tabla IX. Parámetros hematológicos (Serie Blanca y Plaquetas) evaluados en pacientes infectados con malaria por Infección mixta (*Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum*) antes y después del tratamiento con drogas antimaláricas.

Toma de Mx	Mx₀	Mx₈	Mx₁₅	P
Parámetro	Md	Md	Md	
Glóbulos Blancos	5,75	6,10	5,80	0,082
Neutrófilos	64,5	56,2	62	0,197
Linfocitos	32,5	36	31	0,497
Monocitos	0	0	0	0,494
Eosinófilos	1	1,5	1,5	0,857
Plaquetas	88	294	293	0,002

Leyenda:GB: Glóbulos blancos (gb/mm³); L: Linfocitos (%); N: Neutrófilos (%); E: Eosinófilos (%); M: Monocitos (%) Plaquetas (x10³Pq/mm³).

Fuente: Datos de la investigación

Al establecer una asociación entre el tratamiento y el pronóstico de la concentración de glóbulos rojos (Chi² de Pearson: p<0,05) se encontró que esta asociación fue estadísticamente significativa (p=0,003), además se evidencia que en la mayoría de los casos el tratamiento administrado resultó efectivo. (Tabla X).

Tabla X. Asociación del tipo de tratamiento y la concentración de glóbulos rojos

Concentración Glóbulos Rojos	Mejóro		No Mejoro		Total	
	F	%	f	%	f	%
Artesunato						
Mefloquina	2	22,	7	77,8	9	100
Primaquina						
Cloroquina						
Primaquina	13	100	0	0	13	100
Artesunato						
Mefloquina						
Primaquina	1	25	3	75	4	100

Fuente: Datos de la Investigación

A su vez se pudo observar que en la asociación del tratamiento con los valores de hemoglobina, Chi² de Pearson: $p < 0,05$ no se encontró asociación significativa ($p = 0,26$) sin embargo 15 de los pacientes mejoraron de manera exitosa con el tratamiento. (Tabla XI).

En ese mismo sentido al asociar la concentración de glóbulos blanco y el tratamiento se apreció que esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0,435$), sin embargo en 14 de los casos se observó una respuesta satisfactoria al tratamiento. (Tabla XII).

Finalmente en la asociación del tratamiento administrado y contaje plaquetario se apreció que un 96,2% de los casos mostraron una respuesta positiva al tratamiento administrado, solo uno de los casos no mostró mejoría, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p=0,595$). (Tabla XII).

Tabla XI. Asociación del tipo de tratamiento y la concentración de hemoglobina

Concentración Hb	No mejoró		Mejóro		Total	
	f	%	f	%	F	%
Artesunato +Mefloquina Primaquina	3	33,3	6	66,7	9	100
Cloroquina Primquina	8	61,5	5	38,5	13	100
Artesunato Mefloquina Primaquina	0	0	4	100	4	100

Fuente: Datos de la Investigación

Tabla XII. Asociación del tipo de tratamiento y concentración de glóbulos Blancos

Concentración GB	No mejoró		Mejóro		Total	
	f	%	f	%	F	%
Artesunato						
Mefloquina	5	55,6	4	44,4	9	100
Primaquina						
Cloroquina						
Primaquina	7	53,8	6	46,2	13	100
Artesunato						
Mefloquina	0	0	4	100	4	100
Primaquina						

Fuente: Datos de la Investigación

Tabla XIII. Asociación del tipo de tratamiento y concentración de plaquetas

Concentración de Plaquetas	No mejoró		Mejóro		Total	
	f	%	f	%	F	%
Artesunato						
Mefloquina	0	0	9	100	9	100
Primaquina						
Cloroquina						
Primaquina	1	7,7	12	92,3	13	100
Artesunato						
Mefloquina	0	0	4	100	4	100
Primaquina						

DISCUSIÓN

La malaria es una enfermedad asociada a numerosas alteraciones hematológicas y hematopoyéticas, cuya gravedad depende de la especie del parásito que esté implicada, del grado de parasitemia y del estado inmunitario del individuo.⁹

En la presente investigación se observó que la principal alteración del perfil hematológico fue la trombocitopenia; los pacientes con infección mixta presentaron trombocitopenia moderada el día del diagnóstico siendo esta disminución estadísticamente significativa, pero a la semana de haber iniciado el tratamiento dichos pacientes mejoraron de una manera satisfactoria hecho que concuerda con un estudio realizado por Malik y cols. en el que hallaron trombocitopenia en el 70% de los sujetos en estudio, el recuento de plaquetas fue significativamente menor en pacientes con infección mixta en comparación con los pacientes con *P. falciparum* y *P. vivax* ($p = 0,017$).¹⁰

Los resultados obtenidos señalan que aquellos pacientes que cursaron con infección por *P. vivax* mostraron una trombocitopenia ligera el día diagnóstico lo cual coincide con un estudio realizado por Guerrero y cols en el cual se encontró que el 90,7% de pacientes con *P. vivax*, mostraron trombocitopenias de moderadas a leves para el día diagnóstico.⁹

A su vez en los pacientes con infección por *P. falciparum* se observó una disminución en el conteo plaquetario, pero siempre manteniéndose dentro de los valores de referencia. Y sin embargo en un estudio realizado por Ríos y cols hallaron trombocitopenia en un 63% de los pacientes con diagnóstico a *P. falciparum*¹¹.

Como causa de la trombocitopenia malárica algunos autores proponen la destrucción mediada por anticuerpos antiplaquetarios y otros lo atribuyen al exagerado proceso de secuestro esplénico, aunque hay informes recientes que indican que el sitio de secuestro plaquetario, en pacientes con malaria no complicada, no es el bazo ni el hígado sino que tal fenómeno ocurre en múltiples sitios.¹¹

Entre otros tantos mecanismos que pueden intervenir, lo importante es que aún en zonas de alta endemicidad y transmisión malárica y en presencia de malaria no complicada las plaquetas siguen siendo un indicador clave ante la infección.

Como segundo dato relevante se evidenció que los pacientes con infección por *P. falciparum* mostraron una anemia moderada el día diagnóstico pero luego de iniciar tratamiento dichos pacientes mostraron una evidente mejoría. Esto se puede atribuir a la invasión y destrucción de los eritrocitos por parte de las especies de *Plasmodium*, hecho que coincide con el estudio realizado por Navarro y cols en pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico positivo a *P. falciparum* donde se encontró que la anemia fue una de las principales alteraciones y que orientó al diagnóstico presuntivo de malaria.¹²

En ese sentido, Vázquez y cols proponen que en pacientes con malaria por *P. falciparum* la anemia oscila del 70% y al 90%, y entre los mecanismos causantes que se han estudiado figuran los anticuerpos sobre la membrana del glóbulo rojo, que se cree que pueden estar dirigidos contra elementos modificados de la pared del glóbulo rojo o contra proteínas de estadios asexuales del parásito (aún no identificadas) y depositadas sobre la célula durante la ruptura del eritrocito al salir el parásito.¹³

Otro factor que incide en la presencia de anemia, según Menéndez y cols en zonas de alta endemicidad malárica, es el estado nutricional de los individuos. En las regiones del África subsahariana con alta transmisión de malaria, la anemia es común entre los niños y mujeres embarazadas infectadas con *P. falciparum*.¹⁴

La anemia presente en los casos de malaria se produce a consecuencia de diversos factores, que se pueden clasificar de manera general en dos grupos, los que incrementan la destrucción de glóbulos rojos y los factores que alteran la producción de los mismos. Se ha encontrado que no hay correlación entre la intensidad de la anemia y la destrucción estimada de glóbulos rojos parasitados que sufrirán lisis por acción de la ruptura de los esquizontes maduros de modo que, se considera que la destrucción de eritrocitos no parasitados no solo es real sino que podría contribuir significativamente al establecimiento de la anemia. Por otro lado, también se ha comprobado que en la malaria existe acortamiento de la vida media del eritrocito hecho que compromete tanto a los parasitados como a los no parasitados, debido a la respuesta inflamatoria producida por el organismo. Además se debe tomar en cuenta que un número no determinado de eritrocitos parasitados puede ser removido de la circulación por células fagocíticas¹⁵

También en la presente investigación se pudo evidenciar que hubo una disminución de los valores de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito en la primera semana de haber iniciado tratamiento en pacientes que presentaban infección por *P. vivax*. Esto podría estar relacionado con que el parásito sigue causando daños dentro del torrente sanguíneo ,lo que concuerda con los hallazgos de González y cols en el 2009 quienes observaron una caída de los valores de glóbulos rojos, hemoglobina hematocrito en pacientes con infección por *P.vivax* a una semana de haber

iniciado el tratamiento con drogas antimaláricas. Estos autores señalan que podría ser debido a la influencia del tratamiento empleado sobre los glóbulos rojos, pudiendo ocurrir una mayor destrucción de eritrocitos parasitados que los no parasitados por parte del sistema de reciclaje eritrocítico y la persistencia de inmunocomplejos circulantes que pueden causar hemólisis.¹⁶

En cuanto a los índices hematimétricos no se evidenció una variación significativa en el tiempo de estudio lo que sustenta que la anemia por la infección malárica generalmente es normocítica normocrómica, a menos que está se asocie a problemas nutricionales o a otra patología de base¹.

Los valores de glóbulos blancos para los tres tipos de infecciones se encontraron en promedio dentro de los valores de referencia o valores normales. De manera similar en un estudio realizado por Ranjini y cols en la India se observó que un 80 % de los pacientes infectados tanto por *P. vivax*, *P. falciparum* e infección mixta presentaron un recuento total de leucocitos normal. Sin embargo en otra investigación realizada en Perú y Tailandia por McKenzie y cols arrojó que el recuento de glóbulos blancos en los pacientes infectados por *P. falciparum* fueron inferiores al de los pacientes infectados por *P. vivax* pero que en ambos grupos el conteo fue menor que en los individuos no infectados (controles), aunque, en todos los casos el número de glóbulos blancos se mantuvo dentro de los parámetros de referencia.^{17,18}

Estudios revelan que la leucopenia generalmente está asociada a malaria grave, los mecanismos estudiados para dar explicación a ello son la evidencia en el aumento de citoquinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión en plasma de personas con malaria aguda por *P. vivax* y *P. falciparum*, ya que estas favorecen la diapédesis de los leucocitos, y se cree que la aparición y desaparición observada de las moléculas de adhesión durante la fase aguda de la enfermedad se puede deber a los

movimientos rápidos de las células en la sangre y en los órganos linfoides, lo cual puede traer como resultado alteraciones en la proporción y el recuento de las células inmunitarias en circulación⁹.

En cuanto al recuento diferencial se obtuvo valores normales de linfocitos, monocitos, segmentados neutrófilos y segmentados eosinófilos; con excepción de algunos casos en donde pacientes infectados presentaron eosinofilia hacia el día diagnóstico (2 pacientes con *P. falciparum* y 1 con infección mixta) y después de iniciar el tratamiento (1 paciente con *P. vivax*, 1 con *P. falciparum* y 1 con infección mixta).

Camacho y cols en un trabajo realizado en pacientes con malaria aguda por *P. falciparum* observaron una tendencia similar a la de esta investigación, encontrando que los pacientes en general presentaron eosinofilia a la semana de haber iniciado la terapia, persistiendo la misma por aproximadamente dos semanas después¹⁹. No se puede descartar la opción de que dichos pacientes presentaran una parasitosis por helmintos intestinales, o que presentaran algún tipo de reacción alérgica al tratamiento recibido, lo cual puede conducir a aumento de los eosinófilos.

Por otro lado, en siete pacientes se evidenció monocitosis hacia el día 15 (4 pacientes infectados con *P. vivax*, 1 con *P. falciparum* y 2 con infección mixta), hecho que contrasta con lo observado en la investigación realizada por Reshma y cols, donde se encontró una monocitosis significativa en pacientes con *P. falciparum* en comparación con los controles y el grupo infectado por *P. vivax*.

Autores señalan que los monocitos actúan contra el parásito a través de varios mecanismos, incluyendo la inhibición celular del crecimiento del mismo mediada por anticuerpos, fagocitosis de glóbulos rojos infectados con

parásitos y liberación de citoquinas tales como TNF- α y especies de oxígeno reactivas, tales como óxido nítrico y superóxido.^{20,21}

A su vez, cuatro pacientes experimentaron neutrofilia el día diagnóstico (tres pacientes con infección mixta y 1 infectado con *P. vivax*), alcanzando valores normales para el día 15. Hecho similar fue encontrado por Khaled y cols, quienes observaron en su estudio un aumento en el porcentaje de neutrófilos en la malaria por *P. falciparum* y el grupo de infección mixta, pero no en el grupo Infectado con *P. vivax*. Así mismo, Arévalo y cols, en un estudio realizado en Colombia en pacientes con malaria no complicada, obtuvieron un 60,8 % de neutrofilia en pacientes con *P. falciparum*. Sin embargo, González y cols en su estudio de pacientes con *P. vivax* observaron un ligero aumento del promedio de segmentados neutrófilos para el día diagnóstico, sosteniendo que esto estuvo asociado a la etapa aguda de la infección malárica.^{16,22}

En cuanto a la asociación del tratamiento administrado y los distintos parámetros hematológicos se observó que los pacientes mostraron una mejoría satisfactoria, lo que coincide con un estudio realizado por Carmona y cols en Antioquia, Colombia, en 228 pacientes con *P. vivax*, donde se encontró que éstos mejoraron en un 100% a las 72 horas de haber iniciado la terapia combinada con cloroquina y primaquina.

Asimismo en otro estudio realizado por Velázquez y cols en Colombia en pacientes con *P. falciparum* donde se evaluó la eficacia del tratamiento con artesunato/mefloquina/primaquina se evidenció que al tercer día de haber iniciado dicho tratamiento, los pacientes no presentaban síntomas^{23,24}; por lo que cabe destacar la importancia de una terapia antimalárica temprana que logre la eliminación rápida y completa del *Plasmodium* para prevenir que la malaria no complicada evolucione hacia la enfermedad grave.

CONCLUSIÓN

De los resultados obtenidos en la presente investigación se concluye que:

La especie con mayor prevalencia fue *P.vivax* con un 46,1% de los pacientes

Los pacientes con infección mixta y por *P. vivax* presentaron trombocitopenia de ligera a moderada para el día diagnóstico, siendo la principal alteración del perfil hematológico y considerada como marcador de malaria aguda.

Los pacientes con malaria por *P. falciparum* presentaron anemia ligera para el día diagnóstico y para *P. vivax* se observó una disminución de los parámetros de la serie roja, siendo esto estadísticamente significativo; en cuanto a los pacientes con infección mixta no presentaron variación en la serie roja.

En cuanto a la serie blanca no hubo variación significativa en los tres tipos de infección.

Es importante señalar la utilidad del perfil hematológico como indicador de la evolución del paciente frente al tratamiento con drogas antimaláricas, ya que aporta valiosa información al clínico acerca de las complicaciones a considerar al abordar a un individuo infectado sea cual sea la fase de la enfermedad.

Además, las infecciones malarica coexisten en nuestro país con endemias de diferentes etiologías en las cuales estos parámetros se ven alterados, en especial en lo referente a las plaquetas (dengue, otros virus de fiebre hemorrágicas), por lo cual el personal de salud en nuestro país debe incluir esta parasitosis en el diagnóstico diferencial de síndromes febriles, basado en una adecuada evaluación clínico-epidemiológica y ante los cambios en este perfil hematológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilde A, Moreno J, Noya O. Fundamentos en el Diagnóstico y Control de la Malaria. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Instituto de Altos Estudios “Dr. Armando Gabaldón”. Noviembre 2011.
2. Peña L, D’Ottone J. Comportamiento clínico y de Laboratorio de la Malaria por *Plasmodium vivax*. Complejo Hospitalario Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, 2000-2010. Julio 2012.
3. Ruiz W, Tokeshi A, Pichilingue O. Malaria por *Plasmodium vivax*: Aspectos Clínicos y Hematológicos. Rev.med.hered 1994.5 (3):118-28.
4. Campuzano G, Trujillo S. Malaria: Consideraciones sobre su diagnóstico Medicina & Laboratorio 2010; 16 (7-8): 311-354.
5. Rodríguez A, Sánchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, *et al*. Blood Cell Counts in *Plasmodium vivax* Malaria. J infect Dis. 2005; 192 (9): 1675-6.
6. Rodríguez A, Sánchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, *et al*. Occurrence of Thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* Malaria Clin Infect. Dis. 2005; 41(1):130-131.
7. Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects.Scotland, October 2000 [Internet] 2001. 79 (4). [Citado en julio 2017]. Disponible en:
<http://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf>

9. Guerrero R, Durán C. Alteraciones hematológicas en pacientes con malaria por *Plasmodium vivax* en un brote de malaria en Manaure, La Guajira, 2011-2012 Medicina interna [Internet]. 2013 [citado 10 Julio 2017]; 30:4. Disponible en: <http://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/348>
10. Malik M , Zaffar N , Ali N , Malik AM , Khan R . Haematological findings and endemicity of malaria in Gadap region. J Coll Médicos Surg Pak. 2010.[Internet].20 (2); 112-6[citado en octubre 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378039>.
11. Rios A, Álvarez T, Carmona J, Blair S. Evolución temporal de las plaquetas y los anticuerpos antiplaquetarios en pacientes de área endémica con malaria no complicada. An Med Interna [Internet].2005 [citado 10 Julio 2017]; 22:12. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001200002.
12. Navarro P, Carvajal A, Apollonia B. Malaria por *Plasmodium falciparum* [citado 20 Julio 2017];13:1-4. Disponible en <http://www.produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/kamera/article/view/4489>
- 13 Vázquez AM, Tobón A. Mecanismos de patogenia en la malaria por *Plasmodium falciparum*. [Internet] Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud 2012; 32 (Supl.): 106. - Warrel D, Gilles HM. Essentialmalariaology, 4ª ed. [citado en julio 2017] disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/447/872>

14. Menéndez C, Fleming A, Alonso P. Malaria-related anaemia. *Parasitol Today*. [Internet] 2000 [citado en julio 2017] 16: 469-476. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063857>
- 15 Llanos C, Flores M, Arévalo M, Herrera S. *Colombia Médica*. Mecanismos de generación de anemia en malaria. [Internet]. 2004. [citado 20 Julio 2017]; 35(4)205. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/320>
16. González B, Rodolfo H, De Donato M, Berrizbeitia M, Gomez C, Gonzalez L. Variaciones hematológicas en pacientes con malaria causada por *Plasmodium vivax* antes, durante y después del tratamiento, *Invest Clin* 50 [Internet]. 2009 [citado 20 Julio 2017]; 2:187-201. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v50n2/art06.pdf>
17. Ranjini cy, Murgod R, Delphine W, Santosh K. Evaluation and comparison of hematological parameters between *vivax* and *falciparum* malaria. *Int J Pharm Bio Sci* 2012 [Internet] 3(4) ; 1120 –8. [citado en octubre 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/233918708_Evaluation_and_comparison_of_hematological_parameters_between_Vivax_and_Falciparum_malaria
18. McKenzie E, Prudhomme W, Magill A, J. Russ Forney, Permpnich B Lucas C ; Gasser, R. White Blood Cell Counts and Malaria. *J Infect Dis*. 2005; [internet] 192(2): 323–30. [Citado en julio 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481386>
19. Camacho L, Wilairatana P, Weiss G, Mercader M, Brittenham G, Looareesuwan S, et al. The eosinophilic response and haematological recovery after treatment for *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Inter*

Health 1999; [internet] 4(7):471-75. [Citado en julio 2017] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470337>

20. Reshma G ,Chandrashekhar J. Parasite and the Circulating Pool. Characterisation of Leukocyte Number and Morphology in Malaria.J Clin Diagn Res 2016.[Internet].10(5) [citado en octubre 2017]. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948407/>

21. Ladhani S,Lowe B, Cole A, Kowuondo K, Newton C. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria: relationship to disease outcome.2002 [Internet].119(839-847)[citado en octubre 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.2002.03904.x/full>

22. Arévalo M, López M, Medina Moreno A, Gutiérrez Herrera S. Perfil clínico de las infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* en zonas de transmisión baja e inestable de la malaria de Colombia .BioMed Central 2015: 14 (154) [citado en octubre 2017]. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-015-0678-3>

23. Carmona J, Fonseca J, Álvarez G, Blair S. Malaria por *Plasmodium vivax*: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. Antioquia, Colombia, 2003-2004. Biomédica 2006. [Internet]. 26:356-65. [citado en octubre 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v26n3/v26n3a05.pdf>

24. Vásquez A, Sanín F, Álvarez L, Tobón A, Ríos A, Blair S. Estudio piloto de la eficacia y de los efectos sobre los gametocitos del esquema artesunato-mefloquina-primaquina para la malaria por *Plasmodium falciparum*. Biomédica 2009. [Internet]. 29:307-19 [citado en octubre 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n2/v29n2a15.pdf>

25. Gonzalez A, Mercedes I. Paramétros Hematologicos en Pacientes con *plasmodium sp.* de zonas endemicas de malaria. Tumereno, Municipio Sifontes, Estado Bolivar. [Internet] cumana, 2010, consultado en 25-10-2015. Disponible en http://ri.biblioteca.udo.edu.ve/bitstream/123456789/4192/1/TESIS_IG.pdf