

Prevalencia de hemoglobinopatía S y perfil hematológico de individuos con malaria, Quibdó-Chocó, 2011

Prevalence of hemoglobinopathy S and hematological profile of individuals with malaria, Quibdó-Chocó, 2011

*Edith Ximena Silva Sánchez¹, Shirley Patricia Estupiñán Aguilar¹,
Yaletny Valencia Mosquera¹, Rocío Pérez Escobar²,
Zulma Bejarano Maturana³, Jaiberth Antonio Cardona Arias⁴*

Introducción: la malaria constituye un problema de salud pública grave en los países del trópico y se cree que la hemoglobina S podría conferir protección contra la malaria grave. **Objetivo:** determinar la prevalencia de la hemoglobina S y el perfil hematológico en individuos con malaria, Quibdó-Chocó. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo transversal en 177 sujetos con malaria; se empleó fuente primaria de información basada en una encuesta estructurada, la determinación del perfil hematológico, el diagnóstico de malaria, la prueba de ciclaje y la electroforesis de hemoglobina para identificar la hemoglobina S. Se calcularon las medidas de frecuencia y de resumen, los intervalos de confianza para proporciones y las pruebas de estadística paramétrica y no paramétrica. **Resultados:** el 59% de los casos correspondieron a malaria por *Plasmodium falciparum*, el 35% a *Plasmodium vivax* y el 6% a malaria mixta; la prevalencia de anemia fue del 52% y de hemoglobinopatía S del 1,1%. Adicionalmente, se hallaron diferencias estadísticas en la prevalencia de anemia según la raza, el sexo y la edad, mientras que la frecuencia de anemia no presentó diferencias en el análisis de la densidad parasitaria y el tipo de infección malárica. **Conclusión:** la prevalencia de hemoglobinopatía S fue menor de la esperada para esta población; la prevalencia de anemia fue muy alta, lo que evidencia un elevado riesgo para la salud individual y la calidad de vida en general.

Palabras claves: malaria, anemia, hemoglobina, hemoglobina S, hemoglobinopatías.

Introduction: malaria is a serious public health issue worldwide, especially in tropical countries; it is believed that hemoglobin S could protect against severe malaria. **Objective:** to determine the prevalence of hemoglobin S and assess the hematological profile of individuals with malaria, in Quibdó-Chocó. **Materials and methods:** cross-sectional study of 177 patients with malaria. The primary source of information was based on a structured survey, determination of the complete blood count, malaria diagnosis, a sickle cell test, and a hemoglobin electrophoresis to identify hemoglobin S. The measures of frequency and summary, the confidence intervals for proportions

¹ Microbióloga y Bioanalista, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Bacterióloga, especialista en Hematología, MSc en Educación, Docente de la Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Bacterióloga, Jefe de Atención Básica Departamento de Salud Pública de Quibdó. Chocó, Colombia.

⁴ Microbiólogo y Bioanalista, MSc Epidemiología, Docente Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación Salud y Sostenibilidad, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 67 Número 53 – 108, Bloque 5, oficina 103, Universidad de Antioquia. Teléfono 2198486, Fax 2195486, e-mail: jaiberth-cardona@gmail.com.

Conflicto de intereses: Los autores manifiestan abiertamente que durante la realización del presente trabajo no existió conflicto de interés alguno que pudiera afectar los resultados obtenidos.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 239-251

Módulo 19 (Investigación), número 11. Editora Médica Colombiana S.A. 2012®.

Recibido el 1 de junio de 2012; aceptado el 7 de junio de 2012

and the tests of parametric and nonparametric statistics were calculated. **Results:** 59% of the cases were positive for *Plasmodium falciparum* malaria, 35% for *Plasmodium vivax* malaria and 6% for mixed malaria; the prevalence of anemia was 52% and the hemoglobinopathy S prevalence was 1,1%. Furthermore, statistical differences in the prevalence of anemia were found according to race, sex, and age, whereas the frequency of anemia did not show differences in the analysis in relation to parasite density and the type of malaria infection. **Conclusion:** for this population the prevalence of hemoglobin S was lower than expected. However, the prevalence of anemia was very high, which shows a high risk for individual health and for quality of life in general.

Key words: malaria, anemia, hemoglobin, hemoglobin S, hemoglobinopathies

Introducción

La hemoglobina es una proteína de los eritrocitos cuya función es fijar el oxígeno en los pulmones y transportarlo por la sangre hacia los tejidos [1]. Existen varios tipos de hemoglobina, los cuales se transmiten a través de un patrón de herencia mendeliano; en el adulto, la mayor proporción de hemoglobina normal corresponde a la hemoglobina A [2]. En algunos individuos se pueden presentar hemoglobinas anormales (hemoglobinopatías), debido a mutaciones hereditarias que conducen a la sustitución de un aminoácido por otro en algún sitio de las cadenas polipeptídicas que la componen; ejemplo de ello es la hemoglobina S [1].

La hemoglobina S es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo [3], ésta se caracteriza por la sustitución del aminoácido ácido glutámico por una valina en la posición 6 de la cadena β ; como consecuencia, la hemoglobina S posee menor afinidad por el oxígeno, y en condiciones de privación de oxígeno, los eritrocitos adoptan forma de hoz o de media luna, denominada célula falciforme o drepanocito. La vida media de los drepanocitos es más corta que la de un eritrocito normal y además pueden ocluir el flujo sanguíneo en los capilares, debido a la rigidez celular cuando se polimeriza la hemoglobina S [4]. Los individuos homocigóticos (hemoglobina SS) desarrollan anemia falciforme, mientras que los heterocigóticos (hemoglobina AS) tienen un rasgo falciforme, que sólo se manifiesta en condiciones de hipoxia severa. Para la detección de la hemoglobina S, se disponen de varias pruebas de laboratorio, entre ellas:

- El hemograma y el extendido de sangre periférica, como pruebas tamiz que permiten la identificación, la clasificación de la anemia, y la observación de los drepanocitos [2, 5] (ver figura 1A);
- La prueba de ciclaje. A una porción de sangre se le adiciona una sustancia reductora (metabisulfito de sodio); en presencia de ésta, la hemoglobina se desoxigena y las células adoptan la forma drepanocítica [2, 6] (ver figura 1B);
- La electroforesis de hemoglobina, permite la diferenciación entre las hemoglobinas normales (en el adulto, hemoglobina A entre el 96 al 98% y hemoglobina A₂ <3%) y las hemoglobinas anormales según el patrón de migración. Si un individuo es homocigótico para hemoglobina S, ésta representará la mayor fracción de hemoglobina en la electroforesis, mientras que si es heterocigótico, tendrá proporciones similares de hemoglobina S y de hemoglobina A [2,5] (ver figura 2).

La enfermedad de células falciformes es común en personas de ascendencia africana. Se estima que en África, cada año nacen alrededor de 200.000 niños con la enfermedad de células falciformes [7], y en Sur América, anualmente se presentan alrededor de 2.900 concepciones con desórdenes de células falciformes [3]. Una de las razones por las que la hemoglobina S es importante en el ámbito de la salud pública es porque ésta confiere protección contra la

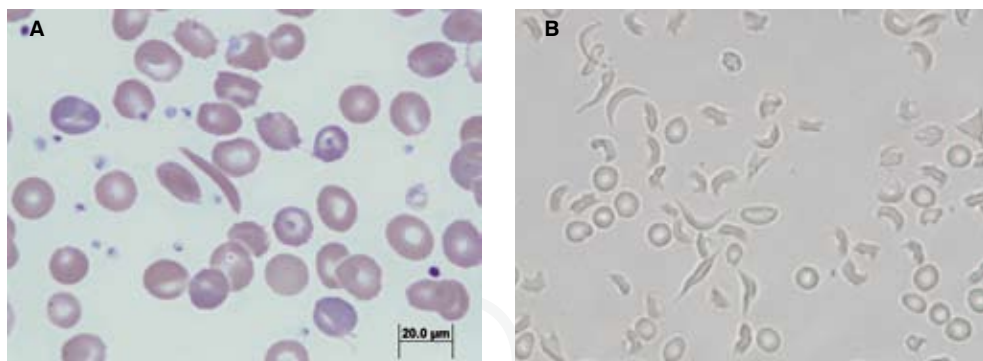


Figura 1. (A) Extendido de sangre periférica de un paciente con anemia falciforme. Se observa la presencia de drepanocitos, dianocitos, policromatofilia, punteado basófilo y cuerpos de Howell Jolly, 1.000X. (B) Prueba de ciclaje positiva. En respuesta a la desoxigenación inducida por el metabisulfito de sodio, la hemoglobina S se polimeriza y se forman los drepanocitos. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

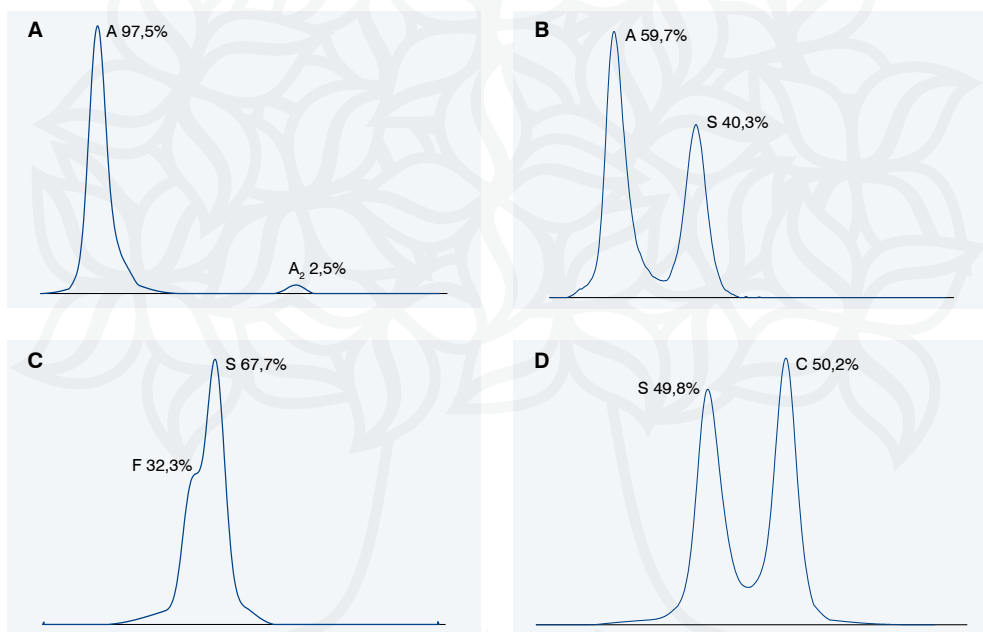


Figura 2. Electroforesis de hemoglobina en medio alcalino. (A) Adulto con hemoglobinas normales. En los adultos, la hemoglobina A representa el 96% al 98% de la hemoglobina y la hemoglobina A₂ corresponde a menos del 3%. (B) Paciente con rasgo falciforme. Se observan proporciones similares de hemoglobina A y de hemoglobina S. (C) Paciente con anemia falciforme y con aumento de la hemoglobina fetal. Se observa un predominio de hemoglobina S y ausencia de hemoglobina A. (D) Paciente con hemoglobinopatía SC. En la hemoglobinopatía SC hay proporciones similares de las hemoglobinas anormales S y C, las cuales se manifiestan como una enfermedad de células falciformes. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

malaria grave por *Plasmodium falciparum* [8, 9]. En diversos estudios se ha reportado una coincidencia geográfica entre la presencia de hemoglobina S y la malaria, lo que apoya la teoría que la malaria es un factor selectivo respecto a la presencia de hemoglobina S [8-11].

El Pacífico colombiano, concretamente el departamento del Chocó, es una de las áreas de mayor riesgo para la malaria, ya que tiene una gran concentración de población afrodescendiente, es una zona tropical húmeda con una pluviosidad alta, posee un nivel socioeconómico bajo, pre-

senta deficiencias en los servicios públicos y en la infraestructura de vivienda, y las casas están cerca a campos irrigados, a cuerpos de aguas y a territorios ricos en vegetación, lo que favorece la disponibilidad de criaderos y la existencia de *Anopheles* spp., vector de *Plasmodium* sp [12-14].

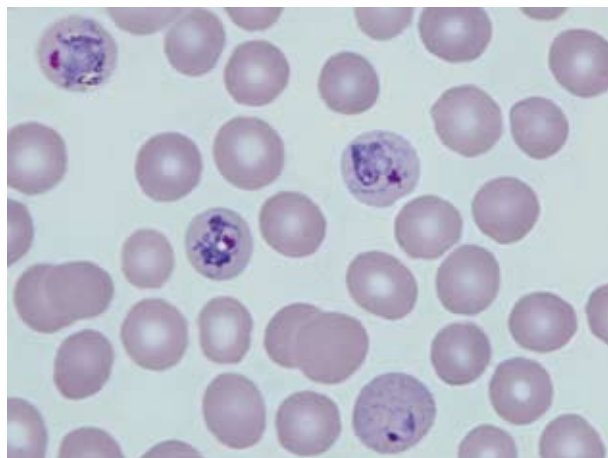


Figura 3. Extendido de sangre periférica con varias formas de *P. vivax*, 1.000X. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por protozoarios del género *Plasmodium* sp.; las especies causantes de malaria en humanos son *P. falciparum*, *P. vivax* (ver **figura 3**), *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi* [15, 16]. Entre los síntomas se destacan la fiebre, el escalofrío, la cefalea y el vómito, síntomas que generalmente aparecen entre los 10 y los 15 días posteriores a la picadura del vector [17, 18]. Además, los pacientes con malaria presentan varias anomalías en el hemograma, entre ellas la anemia normocítica normocrómica, la

trombocitopenia, la leucocitosis o la leucopenia. La anemia se genera a partir de la destrucción de los eritrocitos, la eritrofagocitosis y el freno de la eritropoyesis [17, 19-23].

Según la Organización Mundial de la Salud, la malaria constituye un problema de salud pública en más de 100 países [24], con un estimado de 243 millones de casos y de 863.000 muertes durante 2008 [25]. Para 2010 se estimó que 3,3 billones de individuos estuvieron en riesgo de malaria [26], en especial en el continente africano, donde se presentó el 81% de los casos y el 91% de las muertes a causa de esta infección. En Colombia, la malaria representa un problema de salud pública grave, ya que cerca del 85% del territorio es apto para la transmisión al presentar condiciones climáticas, geográficas y epidemiológicas favorables [14]. En 2010 se reportaron 79.252 casos confirmados de malaria en el territorio nacional [26]. Esta problemática se ha agudizado por la resistencia a los antimaláricos, el cambio del comportamiento de los vectores y por los aspectos socio-ambientales de las comunidades afectadas [14, 18].

En este marco, se desarrolló un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de hemoglobina S y el perfil hematológico en individuos con malaria en el municipio de Quibdó, departamento del Chocó durante el año 2011.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Descriptivo transversal.

Sujetos de estudio

En el estudio se incluyeron todos los sujetos que consultaron a los servicios de laboratorio del Hospital Local Ismael Roldán Valencia y de la Sociedad Médica Clínica Vida, del municipio de Quibdó-Chocó, entre marzo y octubre del 2011, y que cumplieran con el criterio de inclusión central de tener diagnóstico confirmado de malaria; en total se incluyeron 177 sujetos.

Recolección de la información

Se empleó fuente de información primaria basada en una encuesta estructurada sobre los aspectos sociodemográficos; se realizó gota gruesa para confirmar el diagnóstico de malaria, el hemograma para determinar el perfil hematológico, la prueba de ciclaje para tamizar hemoglobinopatía S, y electroforesis para confirmarla.

- Se tomó una muestra de sangre venosa en tubo con anticoagulante EDTA para la realización del hemograma, la prueba del ciclaje y la electroforesis de hemoglobina. Para el análisis estadístico, los valores de la hemoglobina, del recuento de leucocitos y del recuento de plaquetas se estratificaron como bajo, normal y aumentado, con base en los intervalos biológicos de referencia de la Organización Mundial de la Salud y del laboratorio que realizó los análisis, según la edad y el sexo.
- El ciclaje se realizó en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Chocó. La sangre se desoxigenó con metabisulfito de sodio en un portaobjetos y se selló con un cubreobjetos. La muestra se observó por microscopía a las 24 horas para determinar la presencia de las células falciformes.
- La electroforesis de hemoglobina en medio alcalino se realizó en un laboratorio de referencia de Medellín. Con esta prueba se definió la presencia de hemoglobina S, en forma homocigótica o heterocigótica de acuerdo con el patrón de migración.
- La gota gruesa se efectuó con una muestra sanguínea obtenida por punción digital y se tiñó con la coloración de Field. En ésta se realizó el diagnóstico de especie y la evaluación de la densidad parasitaria a partir del conteo de los parásitos durante el conteo simultáneo de 200 leucocitos; la densidad se calculó con el factor sugerido por la Organización Mundial de la Salud de 8.000 leucocitos por microlitro de sangre. La densidad parasitaria se estratificó en leve, moderada y grave con base en los valores sugeridos por Alger [27].

Análisis estadístico

Para el análisis univariado, la descripción de las características del grupo de estudio se efectuó a partir de proporciones, con los intervalos de confianza del 95% y las medidas de resumen; además, se calculó la proporción de la prevalencia de hemoglobina S y su intervalo de confianza del 95%.

En el análisis bivariado, el valor de hemoglobina y la frecuencia de anemia clasificada con los intervalos biológicos de referencia para la edad y el sexo de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y del laboratorio que realizó los análisis, se compararon según las características sociodemográficas; el tipo de infección malarica y la densidad parasitaria se compararon según las características sociodemográficas y hematológicas del grupo de estudio. Para ello se emplearon las pruebas chi cuadrado de Pearson, ANOVA y comparaciones múltiples de Tukey, H de Kruskal Wallis, U de Mann Whitney, t Student y coeficientes de correlación de Spearman.

La elección de pruebas paramétricas o no paramétricas se realizó con base en el cumplimiento o no del supuesto de normalidad bivariada, y en el caso del ANOVA también se evaluó el cumplimiento del supuesto de homocedasticidad. Para la validación del supuesto de normalidad bivariada se emplearon las pruebas de Kolmogorov Smirnov con corrección de Liliefors y la Prueba de Shapiro Wilk; el supuesto de homocedasticidad se evaluó con el estadístico de Levene.

La información se almacenó y analizó en el Statistical Package for the Social Sciences for Windows, software SPSS versión 19.0 y en todos los análisis se tomó un nivel de significación estadística del 0,05.

Aspectos éticos

En todas las etapas del proyecto se tuvieron presentes los principios de la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430; de acuerdo con esta resolución, el estudio se determinó como una investigación con riesgo mínimo. Prevalció la protección de los derechos y la privacidad de los sujetos en estudio.

Resultados

En el estudio se incluyeron 177 individuos, de los cuales el 60,5% fueron hombres, el 85,3% fueron de raza negra, el 58,7% tuvieron diagnóstico de malaria por *P. falciparum*, el 64,5% presentaron parasitemia grave, el 51,7% anemia y el 68,2% trombocitopenia. Por su parte, la hemoglobina S sólo se detectó en el 1,1% de los individuos (ver **tabla 1**).

Tabla 1. Frecuencia absoluta y relativa de algunas características demográficas, microbiológicas y hematológicas del grupo de estudio

Variable	Frecuencia absoluta (#)	Frecuencia relativa (%)	Intervalo de Confianza del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sexo				
Femenino	70	39,5	28,0	51,0
Masculino	107	60,5	51,2	69,8
Raza				
Negra	151	85,3	79,7	90,9
Otra	26	14,7	1,1	28,3
Malaria				
<i>P. falciparum</i>	98	58,7	49,0	68,4
<i>P. vivax</i>	59	35,3	23,1	47,5
Mixta	10	6,0	0,0	20,7
Parasitemia				
Leve	10	6,0	0,0	20,7
Moderada	49	29,5	16,7	42,3
Grave	107	64,5	55,4	73,6
Anemia				
No	84	48,3	37,6	59,0
Sí	90	51,7	41,4	62,0
Leucocitos				
Leucopenia	30	17,1	3,6	30,6
Normal	135	77,1	70,0	84,2
Leucocitosis	10	5,7	0,0	20,1
Plaquetas				
Trombocitopenia	118	68,2	59,8	76,6
Normal	55	31,8	19,5	44,1
Hemoglobina S				
Negativo	175	98,9	97,4	100,4
Positivo	2	1,1	0,0	15,6

Adicionalmente, la edad promedio fue de 28 años y la mediana de 26, el rango de edad osciló entre 2 y 72 años, y el 50% de los valores centrales estuvieron entre 17 y 37 años. La concentración de hemoglobina fluctuó entre 4,8 g/dL y 16 g/dL, el promedio de leucocitos fue de 6.700/ μ L y el del recuento de plaquetas fue de 123.000/ μ L. Para la densidad parasitaria, se obtuvo un promedio de 9.209 parásitos/ μ L de sangre para *P. falciparum* y de 8.012 parásitos/ μ L de sangre para *P. vivax* (ver tabla 2).

Tabla 2. Medidas de resumen de algunas variables del estudio

Variables	Media \pm DE*	Mediana (RIQ**)	Rango
Edad	28,0 \pm 14,9	26 (17-37)	2 – 72
Hemoglobina (g/dL)	12,01 \pm 1,97	12,35 (10,8-13,4)	4,8 - 16,0
Hematocrito (%)	37,4 \pm 5,5	38,0 (33,6-40,9)	14,9 - 50,0
Leucocitos (μ L)	6.700 \pm 2.500	6.200 (4.900–8.100)	1.500 – 15.600
Neutrófilos (μ L)	4,38 \pm 2,0	3.900 (3.040–5.300)	580 – 11.850
Neutrófilos (%)	64,8 \pm 13,6	66,0 (55,3-76,0)	20,7 - 88,2
Linfocitos (μ L)	1.810 \pm 1.030	1.570 (1.040–2.390)	320 – 6.410
Linfocitos (%)	27,1 \pm 12,0	25,2 (17,5-35,7)	7,7 - 60,5
Plaquetas (μ L)	124.900 \pm 61.210	114.000 (82.000 –163.300)	7.000 – 383.000
Parasitemia <i>P. falciparum</i> (parásitos/ μ L sangre)	9.209 \pm 11.701	5.400 (2.386-12.150)	84 – 68.400
Parasitemia <i>P. vivax</i> (parásitos/ μ L sangre)	8.012 \pm 11.388	4.825 (2.000 – 9.734)	248 – 82.400

*Desviación estándar. **Rango intercuartil

Cuando se comparó el tipo de infección malarica con las características demográficas y hematológicas, no se hallaron diferencias significativas (ver tabla 3), mientras que en la comparación de la frecuencia de anemia y del valor de hemoglobina con las condiciones demográficas y la parasitemia, se observaron diferencias estadísticas según la raza, el sexo y la edad (ver tablas 4 y 5).

Por otra parte, cuando se analizó la densidad parasitaria con la anemia, con las características demográficas y con las características hematológicas, no se hallaron diferencias significativas (ver tablas 4, 5 y 6), excepto para el recuento absoluto de plaquetas, el cual fue superior en los individuos con densidad parasitaria leve respecto a aquellos con densidad parasitaria en estadio grave (diferencia honestamente significativa de Tukey: 46,93, intervalo de confianza 95%: 3,2 a 90,7, $p = 0,032$).

Discusión

Este estudio se realizó en Quibdó-Chocó, uno de los territorios colombianos donde hay más concentración de población afrodescendiente, resultado de una historia de migraciones y entrecruzamientos con pueblos de otras latitudes [14, 28]. Además, es una zona tropical húmeda caracterizada por su alta pluviosidad, condición que favorece la aparición y la transmisión de la malaria [12-14].

En el estudio, el 59% de los casos correspondieron a malaria por *P. falciparum*, el 35% a malaria por *P. vivax* y el 6% a malaria mixta. La prevalencia de *P. falciparum* y de *P. vivax* difiere de la reportada por Ochoa y colaboradores, quienes en 2006 reportaron para Quibdó una frecuencia del 77% de malaria por *P. falciparum* y del 19% por *P. vivax*; por su parte, la frecuencia de malaria mixta es similar entre los dos estudios [13]. Por el contrario, la frecuencia de malaria por *P. falciparum* coincide con la reportada para la región del Pacífico en 2008, donde más del 50% de los casos de malaria son causados por esta especie [14].

Tabla 3. Comparación del tipo de malaria según condiciones demográficas y hematológicas

Variable	Tipo de malaria # (%)			Valor p
	Mixta	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	
Raza				
Negra	8 (5,6)	84 (58,7)	51 (35,7)	0,865*
Otra	2 (8,3)	14 (58,3)	8 (33,3)	
Sexo				
Femenino	4 (6,3)	42 (65,6)	18 (28,1)	0,303*
Masculino	6 (5,8)	56 (54,4)	41 (39,8)	
Anemia				
No	3 (3,7)	49 (59,8)	30 (36,6)	0,425*
Sí	7 (8,5)	47 (57,3)	28 (34,1)	
Leucocitos				
Leucopenia	3 (11,1)	15 (55,6)	9 (33,3)	0,717*
Normal	6 (4,7)	77 (60,2)	45 (35,2)	
Leucocitosis	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
Plaquetas				
Trombocitopenia	9 (8,0)	65 (58,0)	38 (33,9)	0,276*
Normal	1 (1,9)	31 (58,5)	21 (39,6)	
	Media ± desviación estándar (DE)	Media ± desviación estándar (DE)	Media ± desviación estándar (DE)	
Edad	20,50 ± 12,48	28,23 ± 14,583	28,91 ± 16,197	0,261**
Hemoglobina (g/dL)	11,37 ± 2,488	12,22 ± 1,7754	11,893 ± 2,136	0,562***
Leucocitos (μL)	6.530 ± 2.600	6.810 ± 2.300	6.690 ± 2.680	0,926**
Plaquetas (μL)	98.510 ± 27.960	127.490 ± 60.920	123.570 ± 57.880	0,329**

* Valor p de significación estadística obtenido por chi cuadrado

** Valor p de significación estadística obtenido por ANOVA

*** Valor p de significación estadística obtenido por Prueba H de Kruskal Wallis

Tabla 4. Comparación de la frecuencia de anemia según condiciones demográficas y parasitemia en el grupo de estudio

Variables	Anemia # (%)		Valor p
	Ausente	Presente	
Raza			
Negra	66 (44,6)	82 (55,4)	0,020**
Otra	18 (69,2)	8 (30,8)	
Sexo			
Femenino	20 (29,4)	48 (70,6)	0,000***
Masculino	64 (60,4)	42 (39,6)	
Parasitemia			
Leve	6 (66,7)	3 (33,3)	0,584 ^a
Moderada	23 (47,9)	25 (52,1)	
Grave	53 (50,0)	53 (50,0)	
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad	31,01 ± 13,463	25,47 ± 15,626	0,005 ^{b**}
Parasitemia <i>P. falciparum</i> (parásitos/μL sangre)	10.220,19 ± 12.262,883	8.337,81 ± 11.321,967	0,359 ^b
Parasitemia <i>P. vivax</i> (parásitos/μL sangre)	5.582,24 ± 4.793,248	10.421,86 ± 14.896,476	0,156 ^b

^a Valor p de significación estadística obtenido por chi cuadrado^b Valor p de significación estadística obtenido por Prueba U de Mann Whitney

* El estadístico es significativo en el nivel 0,05

** El estadístico es significativo en el nivel 0,01

Tabla 5. Comparación de los niveles de hemoglobina según condiciones demográficas y parasitemia en el grupo de estudio.

Variables	Hemoglobina		Valor p
	Media ± DE	Mediana	
Sexo			
Femenino	10,788 ± 1,5973	10,800	0,000 ^{a*}
Masculino	12,799±1,7812	13,000	
Raza			
Negra	11,829±2,0151	12,000	0,000 ^{b**}
Otra	13,062±1,2753	13,000	
Coefficiente de correlación de Spearman			
Edad	0,396		0,000*
Parasitemia <i>P. falciparum</i>	0,0		0,859
Parasitemia <i>P. vivax</i>	0,0		0,299

^a Valor p de significación estadística obtenido por Prueba U de Mann Whitney
^b Valor p de significación estadística obtenido por Prueba t Student
* El estadístico es significativo en el nivel 0,01

Tabla 6. Comparación de grado de parasitemia según condiciones demográficas y hematológicas en el grupo de estudio

Variable	Densidad parasitaria# (%)			Valor p
	Leve	Moderada	Grave	
Raza				
Negra	9 (6,3)	45 (31,7)	88 (62,0)	0,263 ^a
Otra	1 (4,2)	4 (16,7)	19 (79,2)	
Sexo				
Femenino	2 (3,2)	18 (28,6)	43 (68,3)	0,443 ^a
Masculino	8 (7,8)	31 (30,1)	64 (62,1)	
Leucocitos				
Leucopenia	1 (3,7)	12 (44,4)	14 (51,9)	0,384 ^a
Normal	9 (7,1)	34 (26,8)	84 (66,1)	
Leucocitosis	0 (0)	3 (30,0)	7 (70,0)	
Plaquetas				
Trombocitopenia	4 (3,5)	33 (29,2)	76 (67,3)	0,228 ^a
Normal	5 (9,8)	16 (31,4)	30 (58,8)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad	26,11 ± 16,966	27,60 ± 14,659	28,27 ± 15,259	0,903 ^b
Hemoglobina (g/dL)	12,880 ± 1,5562	12,076 ± 1,7615	12,032 ± 1,9726	0,399 ^c
Leucocitos (μL)	6.210 ± 1.660	6.200 ± 2.650	7.110 ± 2.500	0,085 ^b
Plaquetas (μL)	163.330 ± 47.840	123.080 ± 51.460	116.400 ± 54.520	0,041 ^{b*}

^a Valor p de significación estadística obtenido por chi cuadrado
^b Valor p de significación estadística obtenido por ANOVA
^c Valor p de significación estadística obtenido por Prueba H de Kruskal Wallis
* El estadístico es significativo en el nivel 0,05

A diferencia de la baja prevalencia que se encontró de hemoglobinopatía S (1,1%), en otros estudios colombianos se ha observado una prevalencia mayor; por ejemplo, en Buenaventura-Valle, se encontró una frecuencia de 7% de hemoglobinopatía AS (rasgo falciforme) en individuos con diagnóstico de malaria por *P. falciparum* [11]. Estas diferencias se sustentan en que la inclusión de personas con el cuadro malárico podría implicar una probabilidad menor de hallar la hemoglobinopatía; además, se debe tener presente que la asociación entre malaria y hemoglobinopatía S se ha respaldado en tres razones, la correlación geográfica, la asociación epidemiológica y los estudios bioquímicos, de los cuales sólo se logró abordar el primero con el actual estudio. Por ejemplo, en un estudio descriptivo transversal que se realizó en Kenya, se observó que sólo el 5,8% y el 0,5% de los individuos con rasgo falciforme o con anemia de células falciformes estaban infectados con *Plasmodium* spp., mientras que el 35,6% de los individuos con hemoglobina normal estaban infectados; en consecuencia, el riesgo relativo para la adquisición de malaria en los individuos homocigóticos para hemoglobina S fue de 0,33 [29]. La protección que confiere la hemoglobina S contra la infección malárica podría ser la responsable de la prevalencia que se encontró de esta hemoglobinopatía en la población de Quibdó, ya que en el estudio sólo se incluyeron pacientes con malaria sintomática.

Es probable que la prevalencia de hemoglobina S sea mayor en los habitantes de la zona que no tienen la infección y que esta hemoglobinopatía evite el desarrollo de malaria sintomática. Además, Espinel y colaboradores [30] reportaron en 1991 una frecuencia de hemoglobina S del 2,6% en los individuos de raza negra del Chocó. Por ello, es importante que se realice un estudio en el que se incluyan individuos con malaria e individuos sin infección, de forma que se pueda establecer la prevalencia de hemoglobina S en la zona y evaluar si existen diferencias entre los individuos infectados y aquellos que no lo están.

Por otra parte, la prevalencia de anemia (52%) fue superior a la registrada en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, ENSIN 2005 [31], para los grupos de riesgo alto del país. De acuerdo con esta encuesta, la frecuencia de anemia en los niños entre uno y cuatro años es del 33%, en los niños entre los 5 y los 12 años es del 38%, y en las mujeres entre los 13 y los 49 años es del 33%. Aunque en la encuesta sólo se consideraron las causas nutricionales, ésta podría ser una causa de la anemia en el grupo de estudio, ya que la prevalencia baja de hemoglobina S descarta que ésta sea la causa principal. Además, otra causa probable de la anemia es la malaria, ya que durante la infección se puede presentar hemólisis, disminución de la eritropoyesis, o eritrofagocitosis [32].

Adicionalmente, se hallaron diferencias estadísticas en la prevalencia de la anemia según la raza, el sexo y la edad. Los sujetos sin anemia presentaron un promedio de edad mayor que los individuos con anemia, lo cual se puede explicar por el efecto acumulado de la infección por *Plasmodium* sp., los requerimientos nutricionales en la etapa de crecimiento, la desnutrición y las parasitosis intestinales, entre otros problemas de salud [33, 34]; sin embargo, estas variables no se incluyeron en el estudio y no se pudo definir cuáles se relacionaron con la frecuencia de anemia.

Por otra parte, no se hallaron diferencias estadísticas en la prevalencia de la anemia según la densidad parasitaria, a diferencia de lo reportado por Mansi y colaboradores [35], Price y colaboradores [36], y Sowunmi y colaboradores [37], quienes encontraron que la parasitemia alta es un factor de riesgo para la anemia [35-37].

La leucocitosis sólo se presentó en un 5,7% de los individuos, hallazgo congruente con los resultados de Lathia y colaboradores [38], Oh y colaboradores [39] y otros [40-42], quienes han reportado una frecuencia baja de leucocitosis en los pacientes con malaria y una asocia-

ción con la malaria complicada. Por su parte, no se observaron diferencias significativas entre el tipo de malaria y el recuento de leucocitos, lo cual difiere de lo reportado por Mackenzie y colaboradores, quienes reportan que si bien el valor de leucocitos se encuentra dentro del intervalo biológico de referencia, el recuento es menor en los pacientes infectados con *P. falciparum* que en los infectados con *P. vivax* [43].

La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en los pacientes con malaria [22, 41, 42, 44-48], situación que se evidenció en el 68,2% de los individuos. González y colaboradores [49] describen la trombocitopenia como un marcador de fase aguda, tanto en malaria por *P. falciparum* como en malaria por *P. vivax*, resultados similares a los de Saravu y colaboradores [48]; adicionalmente, se ha reportado que la frecuencia de la trombocitopenia es similar en los pacientes infectados con cualquiera de estas dos especies [48]. La trombocitopenia se debe a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios y al secuestro de las plaquetas en el bazo, el hígado, y en otros sitios anatómicos [49-52]; además, también se podría producir cuando los parásitos inducen la activación del endotelio vascular, con el consecuente aumento de la expresión del factor von Willebrand y la adhesión de las plaquetas a éste, sin que necesariamente se presente una coagulopatía de consumo [51, 53-55].

Los resultados obtenidos en este estudio confirman las alteraciones en el hemograma de los pacientes con malaria por *P. falciparum* y por *P. vivax*, tales como la disminución en los valores de hemoglobina y del recuento de plaquetas, y las alteraciones en el recuento de leucocitos [38]. También se ha descrito que estas variaciones en el perfil hematológico son menos graves en la malaria producida por *P. falciparum* que en la infección por *P. vivax* [49], aunque en el presente estudio no se obtuvieron diferencias significativas en la frecuencia de la anemia, el recuento de leucocitos y de plaquetas según la especie.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el sesgo temporal inherente a los estudios transversales, las asociaciones estadísticas no son causales debido al tipo de estudio, y la imposibilidad de generalizar los resultados a otras personas o poblaciones debido al tipo de muestreo empleado.

Finalmente, se debe explicitar que la prevalencia de hemoglobinopatía S fue más baja de lo esperado para este tipo de población, mientras que la prevalencia de anemia fue muy alta, lo que evidencia que esta última representa un alto riesgo para la salud individual y para la salud colectiva. Se sugiere que en los próximos estudios que se realicen en esta temática se incluyan variables como los signos y síntomas que clasifican el grado de la malaria, y la administración de tratamiento previo y posterior al diagnóstico de malaria, para determinar la influencia que tienen estas variables sobre los desenlaces evaluados.

Agradecimientos

Al Departamento Administrativo de Salud del Chocó, a la Sociedad Médica Clínica Vida, al Hospital Ismael Roldán Valencia y a la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia, por hacer posible este trabajo; a la población de Quibdó, Chocó, por su participación y a todas las personas que participaron en la toma y el procesamiento de las muestras.

Fuentes de Financiación

Este proyecto recibió apoyo financiero y logístico del Departamento Administrativo de Salud del Chocó, de la Sociedad Médica Clínica Vida, del Hospital Ismael Roldán Valencia y de la Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia.

Bibliografía

- Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 2008; 112: 3927-3938.
- Ruiz-Argüelles G. Fundamentos de hematología (ed 3rd). México: Editorial Medica Internacional; 2003.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 480-487.
- Alexy T, Sangkatumvong S, Connes P, Pais E, Trippette J, Barthelemy JC, et al. Sickle cell disease: selected aspects of pathophysiology. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 44: 155-166.
- Wethers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1013-1020.
- Wurie AT, Wurie IM, Gevaio SM, Robbin-Coker DJ. The prevalence of sickle cell trait in Sierra Leone. A laboratory profile. *West Afr J Med* 1996; 15: 201-203.
- Diallo D, Tchernia G. Sickle cell disease in Africa. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 111-116.
- Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 457-468.
- Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, Alexander ND, Weatherall DJ, Wambua S, et al. An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med* 2005; 2: e128.
- Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 1-51.
- Moyano M, Méndez F. Defectos eritrocíticos y densidad de la parasitemia en pacientes con malaria por *Plasmodium falciparum* en Buenaventura, Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18: 25-32.
- Bonet J. ¿Por qué es pobre el Chocó? Documentos de trabajo sobre economía regional. Banco de la República. 2007. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/documentos/publicaciones/regional/documentos/DTSER-90.pdf> Consultado en noviembre de 2011.
- Ochoa J, Osorio L. Epidemiología de malaria urbana en Quibdó, Chocó. *Biomédica* 2006; 26: 278-285.
- Padilla-Rodríguez JC, Álvarez-Uribe G, Montoya-Araujo R, Chaparro-Narvaez PC, Herrera-Valencia SH. Epidemiology and control of malaria in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106 Suppl 1: 114-122.
- Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Biology of human malaria plasmodia including *Plasmodium knowlesi*. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4: e2012013.
- Sabbatani S, Fiorino S, Manfredi R. The emerging of the fifth malaria parasite (*Plasmodium knowlesi*): a public health concern? *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 299-309.
- Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003; 7: 315-323.
- Restrepo A, Díaz F, Estrada S, Franco L, Jaramillo J, Maestre A, et al. Microbiología de las infecciones humanas. Medellín: Fondo editorial CIB; 2007.
- Casals-Pascual C, Kai O, Cheung JO, Williams S, Lowe B, Nyanoti M, et al. Suppression of erythropoiesis in malarial anemia is associated with hemozoin in vitro and in vivo. *Blood* 2006; 108: 2569-2577.
- Perkins DJ, Were T, Davenport GC, Kempaiah P, Hittner JB, Ong'echa JM. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1427-1442.
- Robson KJ, Weatherall DJ. Malarial anemia and STAT6. *Haematologica* 2009; 94: 157-159.
- Ladhani S, Lowe B, Cole AO, Kowuondo K, Newton CR. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria: relationship to disease outcome. *Br J Haematol* 2002; 119: 839-847.
- Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte I. Iatreia 2003; 16: 299-318.
- World Health Organization. World malaria report 2011. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/WMR2011_noprofiles_lowres.pdf. Consultado en junio de 2012. Switzerland; 2011.
- World Health Organization. World malaria report 2009. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/mal2009_summary_and_keypoints.pdf. Consultado en junio de 2012.
- WHO Global Malaria Programme. World malaria report 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647473/pdf/06-036673.pdf> Consultado en junio de 2012. 2010.
- Alger J. Densidad parasitaria en malaria: métodos de determinación y su interpretación. *Rev Med Hond* 2001; 69: 118-120.
- Silva JR, Malambo D, Silva DE, Fals E, Fals O. Tamizaje de hemoglobinopatías en muestra de la población infantil de Cartagena. *Pediatría (Bogotá)* 1998; 33: 86-89.
- Aluoch JR. Higher resistance to *Plasmodium falciparum* infection in patients with homozygous sickle cell disease in western Kenya. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 568-571.
- Espinel A, Valenzuela N. Adaptaciones genéticas a la malaria en poblaciones afroaborígenes del pacífico colombiano. *Rev Antropol* 1991; 7: 116-128.

31. Vega R, Acosta N, Martínez J, Arrieta R, Estupiñán Z, Fonseca Z, et al. Análisis de disparidades por anemia nutricional en Colombia, 2005. Gerenc Polit Salud 2008; 7: 46-76.
32. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 87-93.
33. Martínez R, Fernández A. Desnutrición infantil en América Latina y el Caribe. Desafíos. Boletín de la infancia y adolescencia sobre el avance de los objetivos de desarrollo del Milenio. División de Desarrollo Social de la CEPAL. Desafíos; 2006 4-9.
34. Smith H, Dekaminsky R, Niwas S, Soto R, Jolly P. Prevalence and intensity of infections of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* and associated socio-demographic variables in four rural Honduran communities. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96: 303-314.
35. Mansi MP, Dickson M, Rodríguez-Morales AJ. 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 Perú Med Exp Salud Publica 2007; 24: 27-34.
36. Price RN, Simpson JA, Nosten F, Luxemburger C, Hkirjaroen L, ter Kuile F, et al. Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 614-622.
37. Sowunmi A, Gbotosho GO, Happi CT, Fateye BA. Factors contributing to anaemia after uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children. Acta Trop 2010; 113: 155-161.
38. Lathia TB, Joshi R. Can hematological parameters discriminate malaria from nonmalarious acute febrile illness in the tropics? Indian J Med Sci 2004; 58: 239-244.
39. Oh MD, Shin H, Shin D, Kim U, Lee S, Kim N, et al. Clinical features of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 143-146.
40. Taylor WR, Widjaja H, Basri H, Ohrt C, Taufik T, Tjitra E, et al. Changes in the total leukocyte and platelet counts in Papuan and non Papuan adults from northeast Papua infected with acute *Plasmodium vivax* or uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Malar J 2008; 7: 259.
41. Jain M, Kaur M. Comparative study of microscopic detection methods and haematological changes in malaria. Indian J Pathol Microbiol 2005; 48: 464-467.
42. Richards MW, Behrens RH, Doherty JF. Short report: hematologic changes in acute, imported *Plasmodium falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 859.
43. McKenzie FE, Prudhomme WA, Magill AJ, Forney JR, Permpnich B, Lucas C, et al. White blood cell counts and malaria. J Infect Dis 2005; 192: 323-330.
44. Gerardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2002; 66: 686-691.
45. Kaushik JS, Gomber S, Dewan P. Clinical and epidemiological profiles of severe malaria in children from Delhi, India. J Health Popul Nutr 2012; 30: 113-116.
46. Makkar RP, Mukhopadhyay S, Monga A, Gupta AK. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia. Braz J Infect Dis 2002; 6: 263-265.
47. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M. Anemia and thrombocytopenia in children with *Plasmodium vivax* malaria. J Trop Pediatr 2006; 52: 49-51.
48. Saravu K, Docherla M, Vasudev A, Shastry BA. Thrombocytopenia in vivax and falciparum malaria: an observational study of 131 patients in Karnataka, India. Ann Trop Med Parasitol 2011; 105: 593-598.
49. González B, Rodulfo H, de Donato M, Berrizbeitia M, Gómez C, González L. Variaciones hematológicas en pacientes con malaria causada por *Plasmodium vivax* antes, durante y después del tratamiento. Invest clín 2009; 50: 187-201.
50. Kumar A, Shashirekha. Thrombocytopenia--an indicator of acute vivax malaria. Indian J Pathol Microbiol 2006; 49: 505-508.
51. Lacerda MV, Mourao MP, Coelho HC, Santos JB. Thrombocytopenia in malaria: who cares? Mem Inst Oswaldo Cruz 2011; 106 Suppl 1: 52-63.
52. Karanikas G, Zedwitz-Liebenstein K, Eidherr H, Schuetz M, Sauerman R, Ducezak R, et al. Platelet kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients. Thromb Haemost 2004; 91: 553-557.
53. Marques HO, Alexandre MAA, Oliveira VM, Marreira L, Lacerda MVG, Alecrim MGC, et al. Hemostatic changes in patients with malaria. Annals of the XX Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, Sydney (Australia). J Thromb Haemost 2005; 3: 1452.
54. de Mast Q, de Groot PG, van Heerde WL, Roestenberg M, van Velzen JF, Verbruggen B, et al. Thrombocytopenia in early malaria is associated with GPIb shedding in absence of systemic platelet activation and consumptive coagulopathy. Br J Haematol 2010; 151: 495-503.
55. de Mast Q, Groot E, Lenting PJ, de Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. Thrombocytopenia and release of activated von Willebrand Factor during early *Plasmodium falciparum* malaria. J Infect Dis 2007; 196: 622-628.