

Signos de alarma en pacientes con paludismo importado por *Plasmodium falciparum*

Warning signs in patients with imported *Plasmodium falciparum* malaria

Adrián Van-Nooten^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7602-9921>

Reinaldo L Menéndez Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-2545-3335>

Olga Pomier Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2565-0427>

¹Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: drvannooten@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El paludismo es una enfermedad febril aguda potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos del género *Anopheles*. De los 214 millones de casos de paludismo registrados en 2016, la mayoría de ellos se producen en niños menores de cinco años en África subsahariana. La mortalidad está dada por la presencia de sus complicaciones que deben ser detectadas y tratadas precozmente.

Objetivo: Identificar la presencia de signos de alarma, y determinar su relación con otras variables clínicas y de laboratorio.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de 47 pacientes adultos con paludismo por *Plasmodium falciparum* importado, ingresados en el Departamento de Medicina del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, desde enero de 2016 a diciembre de 2018. Los datos fueron procesados en una base de datos en Microsoft Excel y luego analizados en el programa estadístico SPSS 11,5.

Resultados: Predominaron los pacientes del sexo masculino, con una media de edad de 35,9 años. Fue significativa la relación existente entre los signos de alarma y la severidad del cuadro clínico, la hiperparasitemia, el supuesto estado no inmune de los pacientes, trombocitopenia y la demora en el ingreso. La respuesta al tratamiento es excelente con los esquemas combinados utilizados a base de quinina.

Conclusiones: Los signos de alarma, dentro de los cuales podemos incluir la trombocitopenia, constituyen elementos importantes para poder prevenir futuras complicaciones.

Palabras clave: signos de alarma; parasitemia; semiinmune; trombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction: Malaria is an acute potentially fatal febrile disease caused by parasites transmitted to humans through the bite of mosquitoes from the genus *Anopheles*. Most of the 214 million malaria cases reported in the year 2016 were children aged under five years from Sub-Saharan Africa. Mortality is due to the presence of complications which should be detected and treated timely.

Objective: Identify the presence of warning signs and determine their relationship to other clinical and laboratory variables.

Methods: A descriptive study was conducted of 47 adult patients with imported *Plasmodium falciparum* malaria admitted to the Medicine Department of Pedro Kourí Tropical Medicine Institute from January 2016 to December 2018. The data obtained were processed in a Microsoft Excel database and then analyzed with the statistical software SPSS 11.5.

Results: Male patients prevailed, with a mean age of 35.9 years. A significant relationship was found between warning signs and severity of the clinical status, hyperparasitemia, the supposed non-immune status of patients, thrombocytopenia and admission delay. An excellent response was obtained to treatment with combined quinine-based schemes.

Conclusions: Warning signs, among them thrombocytopenia, are important to prevent future complications.

Keywords: warning signs; parasitemia; semi-immune; thrombocytopenia.

Recibido: 04/08/2020

Aceptado: 26/10/2020

Introducción

El paludismo es una enfermedad febril aguda a veces mortal originada por parásitos transmitidos por la picadura de mosquitos del género *Anopheles* y producido clásicamente por cinco especies de *Plasmodios*.^(1,2,3)

A pesar de que entre 2000 y 2015, la incidencia de la enfermedad se ha reducido en un 37 % a nivel mundial, y la tasa de mortalidad ha disminuido en un 60 %. La OMS estima que en 2016 hubo 214 millones de casos de paludismo en todo el mundo, la mayoría de ellos en embarazadas, ancianos y niños menores de cinco años fundamentalmente en África subsahariana,^(3,4) donde se registran en mayor número de muertes, pero también se ven afectadas Asia, Latinoamérica y, en menor medida Oriente Medio.

Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando estas se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con refugiados o trabajadores migrantes e internacionalistas.⁽¹⁾

En Cuba, la enfermedad era endémica antes de 1959, pero OPS/OMS certificó como “país libre de malaria” en el año 1972, después de varios años de encomiable labor. El último caso autóctono de la enfermedad fue informado en 1967, presentándose desde entonces solamente casos importados

Aquellos países, en los cuales se ha logrado la eliminación de su transmisión, es necesario adoptar una serie de medidas para evitar la reaparición de la misma,⁽¹⁾ mediante la Vigilancia y el Programa de Control Sanitario Internacional para identificar y evitar su reintroducción. A pesar de estas medidas de vigilancia para tratar de impedir su reintroducción, en Cuba en los últimos años se han diagnosticado casos esporádicos de paludismo importado e introducido, producto del incremento de nuestro intercambio con países endémicos y fisuras en la vigilancia, tratamiento y seguimiento de los pacientes, lo cual constituye un evento de emergencia epidemiológica.⁽⁶⁾

El paludismo se reconoce clínicamente por un espectro de manifestaciones clínicas que van desde procesos asintomáticos, hasta cuadros severos con peligro de muerte; es así que se distinguen clásicamente dos formas clínicas: paludismo no complicado y paludismo complicado, este último asociado a una mayor mortalidad con estado de acidosis metabólica y falla multiorgánica responsable de lesiones localizadas en cerebro, pulmón y otros órganos.⁽⁷⁾

Se estima entre el 40,5 % y 85 % de los casos de paludismo, presentan trombocitopenia, lo cual representa el valor de motivar su sospecha diagnóstica en individuos con fiebre en regiones endémicas.⁹ Y aunque no es un criterio de paludismo grave, es una de las alteraciones más comunes del mismo.^(8,9,10)

Los signos de alarma o de peligro son hallazgos clínicos o parasitológicos que indican riesgo de complicación o gravedad y que tienen utilidad pronóstica de complicación o muerte, aunque su presencia no constituye por sí sola un criterio de complicación.⁽¹¹⁾ De ahí su importancia con el propósito de prevenir las complicaciones y evitar la muerte (Tabla 1).

El objetivo de este trabajo es identificar la presencia de signos de alarma, y determinar su relación con otras variables clínicas y de laboratorio.

Tabla 1 - Signos clínicos de alarma o peligro⁽¹¹⁾

Tipo de alteración	Signos clínicos de alarma o peligro	
Signos neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad extrema • Alteraciones de la conciencia y psicosis: delirio, letargia o inconciencia, trastornos de comportamiento (irritable, agresivo) 	
Signos pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de dificultad respiratoria • Taquipnea: frecuencia respiratoria: > 24 en mayores de 5 años y adultos 	
Variaciones de la temperatura corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpirexia: T° axilar ≥ 39,5 °C, T° rectal ≥ 40,5 °C • Hipotermia: T° axilar ≤ 35,5 °C, T° rectal ≤ 36,5 °C 	
Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos a repetición: cinco o más episodios en las últimas 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarreas a repetición: cinco o más episodios en las últimas 24 h
Deshidratación grave	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de deshidratación grave • Llenado capilar lento: en lecho ungueal: tres o más segundos 	
Signos en piel y mucosas	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado espontáneo: mucosas (boca, encías, nariz), tracto digestivo o piel • Palidez intensa: en palmas, conjuntivas o lecho ungueal 	
Signos hepáticos y renales	<ul style="list-style-type: none"> • Orina oscura • Hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hemoglobinuria
Signos parasitológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparasitemia: ≥ 50 000 formas asexuales/l. de <i>P. falciparum</i> o en malaria mixta con <i>P. vivax</i> • Esquizontemia: Presencia de uno o más esquizontes de <i>P. falciparum</i> 	
Signos en gestantes	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado vaginal • Dolor abdominal o pélvico • El feto no se mueve 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de toxemia o preclampsia • Signos de parto prematuro

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal consistente en la caracterización de 47 pacientes adultos con paludismo por *P. falciparum* importado, ingresados en el Dpto. de

Medicina del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” durante el período comprendido entre enero 2016- diciembre 2018

Los datos fueron tomados de las historias clínicas por el autor y se procedió a introducirla en una hoja de cálculo formato Excel, para luego procesarlos en el paquete para análisis estadístico SPSS Versión 11,5.

El análisis de las variables cualitativas fue expresado en tablas de frecuencias absolutas y relativas. Para estimar la relación existente entre la presencia de signos de alarma con variables predictoras de severidad (parasitemia, presencia de complicaciones, trombocitopenia, posible estado inmune del paciente y tiempo transcurrido desde arribo al país y el ingreso); se utilizaron tablas de contingencia para determinar la razón de prevalencia (RP) y empleó el estadígrafo chi cuadrado de Pearson con un intervalo de confianza del 95% y un valor de $p < 0,05$. Para determinar la importancia de la trombocitopenia como signo de alarma, se realizó el estudio con diferentes niveles de conteo de trombocitos para identificar, el rango donde pudieran aparecer las complicaciones. Para ello utilizamos el índice de Youden (IY), que nos permitió obtener el punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta, calculado según la fórmula (sensibilidad más especificidad - 1).

Toda la información utilizada en el estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. El uso de la misma ha sido únicamente con fines científicos.

Resultados

De un total de 47 pacientes estudiados, treinta y cinco pertenecían al sexo masculino (74,5 %), con una edad promedio de 35,9 años y más del 70 % al grupo de menores de 45 años de edad.

Veinte y siete pacientes (57,4 %) eran nativos de áreas endémicas con residencia temporal en Cuba por motivos de estudios y que habían viajado de vacaciones a sus países de origen; otros que llegaron a Cuba de visita, por lo que son supuestamente pacientes semiinmunes para esta condición, mientras que el resto, todos cubanos pudieran considerarse no inmunes. El 55,3% de los pacientes provenían del África subsahariana. Angola representa el país del cual proceden la mayor cantidad de casos (29,7 %).

La parasitemia en general podemos considerarla baja, pues el 74,4 % de los pacientes tenían menos de 50 000 parásitos por mm³.

El tiempo transcurrido desde la fecha de arribo al país e ingreso hospitalario fue de 14,7 días como promedio. Entre las manifestaciones clínicas en el momento de ingreso, predominó el cuadro clínico clásico en 34 casos (72,3 %) caracterizado por fiebre, cefaleas, artromialgia, astenia y sudoración. El 27,7 % (13 pacientes) presentaron un cuadro clínico no típico con manifestaciones respiratorias, sangrado digestivo alto, diarreas con deshidratación y choque. El 44,7 % (21 pacientes) presentaron alguna complicación en el curso de su evolución. La hiperparasitemia sola o acompañada de otra complicación representó la complicación más frecuente con 21,2 % (10 casos), seguido por disfunción hepática 6 (12,8 %) entre otras (Fig. 1).

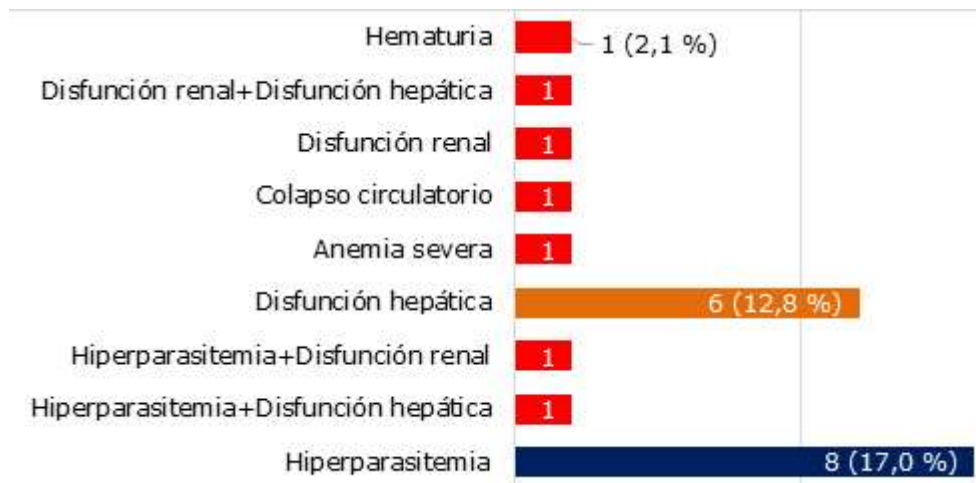


Fig. 1 - Tipo de complicación en los pacientes estudiados.

Entre los hallazgos hematológicos registrados, la trombocitopenia estuvo presente en el 61,7 % del total pacientes, y observada en el 76,2 % de los pacientes con complicaciones con una RP: 2,72.

El 68,1 % (32 pacientes) presentaron signos de alarma caracterizados por fundamentalmente por hiperparasitemia (> 50 000 parásitos x mm³) y debilidad acompañada de otros síntomas en un 23,4 % y 27,6 %, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2 - Presencia y tipo de signos de alarma en los pacientes estudiados

Signo alarma		Tipo signos de alarma	No.	(%)
Sí	Hiperparasitemia	Hiperparasitemia	5	(23,4)
		Hiperparasitemia más vómitos, esquizontes	2	
		Hiperparasitemia más debilidad	1	
		Hiperparasitemia más diarreas	1	
		Hiperparasitemia más ictero	2	
	Debilidad	Debilidad más vómitos	5	(27,6)
		Debilidad	4	
		Debilidad más hipertermia	1	
		Debilidad más vómitos, hipertermia	1	
		Debilidad más vómitos, ictero, fiebre, diarreas	1	
		Debilidad más vómitos, oliguria	1	
	Hiperpirexia más esquizontes		3	(6,4)
	Hiperpirexia más vómitos		1	(2,1)
	Ictero		1	(2,1)
	Oliguria		1	(2,1)
Palidez cutáneo mucosa		1	(2,1)	
Hematuria		1	(2,1)	
Subtotal de signos de alarma		32	(68,1)	
No presente			15	(31,9)
Total			47	(100,0)

Al relacionar la presencia de signos de alarma con la hiperparasitemia, presencia de complicaciones, trombocitopenia, el supuesto estado no inmune de los pacientes y el tiempo prolongado transcurrido entre el arribo a Cuba y su ingreso, hubo diferencias significativas con razones de prevalencias mayores de 1 (Tabla 3).

Tabla 3 - Relación de la presencia de signos de alarma con otras variables

Variables	Presencia de signos de alarma		Análisis estadístico		
	Sí n= 32 No. (%)	No n= 15 No. (%)	IC,95%	p ≤ 0,05	RP
Concentración parásitos					
• > 50 000 p x mm ³	12 (37,5)	0 (0,0)	1,03-344	0,009	18,9
• < 50 000 p x mm ³	20 (62,5)	15 (100)			
Presencia de complicaciones					
• Sí	19 (59,4)	2 (13,3)	1,8-49,3	0,003	9,5
• No	13 (40,6)	13 (86,7)			
Conteo de plaquetas					
• Trombocitopenia	25 (78,1)	4 (26,7)	2,2-33,8	0,000	8,6
• Normal	7 (21,9)	11 (73,3)			
Estado inmune del paciente					
• No inmune	17 (53,2)	3 (20,0)	1,0-15,8	0,03	4,03
• Semiinmune	15 (46,8)	12 (80,0)			
Tiempo transcurrido desde el arribo al ingreso					
• > 7 días	18 (56,3)	5 (33,3)	0,70-8,4	0,15	2,43
• ≤ 7 días	14 (43,7)	10 (66,7)			

Existió alta prevalencia de trombocitopenia en pacientes con signos de alarma (Tabla 3). y al utilizar el Índice de Youden para determinar el nivel de trombocitopenia donde aparecen el mayor número de complicaciones, este permitió obtener un mayor IY en el rango de menos de 100 000 plaquetas x mm³, con una sensibilidad y especificidad de 71 %, y 61 %, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4 - Relación del conteo de plaquetas y la presencia de complicaciones

Conteo plaquetas (x mm ³)	Presencia de complicación		Análisis estadístico		
	Sí	No	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de Youden [*]
<100 000	15 (71,4 %)	10 (38,5 %)	71,4	61,5	0,32
101 - <150 000	1 (4,8 %)	4 (15,4 %)	4,8 (76)**	84,6 (46)**	0,22
≥ 150 000	5 (23,8 %)	12 (46,1 %)	23,8 (100)**	46,1 (0)**	0
Total	21 (100 %)	26 (100%)			

* sensibilidad más especificidad - 1.

(**) acumulada.

Discusión

Todos los años se informan casos importados e incluso introducidos en Cuba, debido a personas que viajan desde áreas endémicas, lo cual representa un riesgo para el país. En los estudios realizados en Cuba ha predominado el sexo masculino en los trabajadores que provienen de áreas endémicas como se expone en el estudio de 10 años realizado en Villa Clara.⁽¹²⁾

La susceptibilidad al paludismo es universal, sin diferencia con respecto al sexo, sin embargo, algunos autores han descrito series en las que la distribución era similar entre ambos sexos o incluso de clara prevalencia en mujeres.⁽¹²⁾

En regiones endémicas con alta transmisibilidad, concurren una serie de factores que modifican los datos de morbilidad y mortalidad. Así según los datos de la OMS, la carga de la enfermedad se está reduciendo notablemente en muchos lugares, a pesar de que el número total de fallecimientos por paludismo es ligeramente mayor en población de varones menores de 15 años.^(13,14,15,16) A partir de esta edad, la mortalidad por esta enfermedad es mayor en las mujeres.^(1,5,13) Los resultados obtenidos en cuanto a los grupos etáreos, sexo y edad dependerán de la composición de la muestra estudiada.

Estos aspectos demográficos en el presente trabajo, se explican por el hecho de que la mayoría de los pacientes provenientes del África subsahariana, eran nativos en países endémicos que arribaron a Cuba como estudiantes universitarios o por motivos personales y una parte importante cubanos en plena edad laboral que viajaron a zonas endémicas, como colaboradores o internacionalistas. Así, lo han demostrado otros estudios en que se han descrito las características de los pacientes con paludismo importado.^(14,15)

Desde 1988, los doctores *Peña y Rodríguez*⁽¹⁶⁾ informaron la tendencia peligrosamente creciente de los casos de paludismo importado. Pues de un promedio de 17 casos anuales observados en el quinquenio 1970-1974, este se elevó a 379 casos en quinquenio 1980-1984. En los últimos 19 años, se han ingresados en el IPK, más de 360 casos de paludismo, con un promedio de 18 casos por año.

El tiempo transcurrido desde la fecha de arribo al país y el ingreso hospitalario, es un aspecto que constituye un peligro epidemiológico para la reintroducción y morbimortalidad de la enfermedad en Cuba, sobre todo si tenemos en cuenta que el 56,3 %^(11,15) de los pacientes presentaban signos de alarma, con una prevalencia mayor, en aquellos en los que el tiempo transcurrido era mayor de siete días.

Esta enfermedad puede cursar sin síntomas en dependencia del estado inmune de los pacientes, pero rara vez en pacientes catalogados no inmunes.⁽¹⁷⁾ Un individuo semiinmune es aquel residente en zona de transmisión moderada a intensa que desarrollan a lo largo de años de exposición, cierto grado de inmunidad a la enfermedad e infección. Mientras que aquellos que residen en zonas de transmisión baja e inestable o permanentemente en áreas no endémicas, no cumplen las condiciones de los anteriores y se catalogan no inmunes.

Es por eso, que la sintomatología de los pacientes en el momento de solicitar atención suele ser variable e inespecífica, tal y como se describe en los textos médicos, y corroborado en el presente estudio donde el cuadro estuvo caracterizado por fiebre, cefalea y escalofrío como síntomas principales.^(18,19)

Ciertos factores como la edad, la etnia y el conteo de parásitos pueden también predecir la posibilidad de un evento severo, aunque algunos pacientes que se pudieran catalogar semiinmunes pueden sufrir un rápido deterioro clínico.⁽¹⁹⁾

La severidad clínica expresada por la presencia de complicaciones, estuvo relacionada como han expresado otros estudios, con la hiperparasitemia y el estado inmune de los pacientes.⁽⁷⁾

Es importante detectar a tiempo la presencia de signos clínicos/ hallazgos parasitológicos que indican riesgo de una complicación (signos de alarma) con vistas a valorar el significado de estos y decidir la conducta terapéutica.

Como observamos en la tabla 3, existió una mayor prevalencia (casi el 60 %) de signos de alarma en los casos con complicaciones, por ser estas últimas en la mayoría de las ocasiones precedidas de estos signos de peligro.

Al relacionar los signos de alarma con la hiperparasitemia, la presencia de complicaciones, la trombocitopenia, el supuesto estado no inmune de los pacientes y el tiempo transcurrido entre el arribo a Cuba y su ingreso, hubo diferencias significativas, pues todos estos factores pueden influir en la evolución de los pacientes. Por tal motivo los signos de alarma deben identificarse precozmente debido a la relación existente con los factores de mal pronóstico señalados.

Algunos estudios estiman que la trombocitopenia está presente entre el 40,5 % y 85 % de los casos de paludismo,⁽¹⁹⁾ por lo tanto, este trabajo coincide en señalar la frecuencia de la trombocitopenia en los casos de paludismo, lo cual representa el valor de motivar la sospecha diagnóstica de paludismo en individuos que provienen de regiones endémicas con fiebre y trombocitopenia. Algunos autores⁽¹¹⁾ han descrito una sensibilidad para la detección de paludismo en pacientes febriles con trombocitopenia entre el 60 % y 100 % con una especificidad del 70 % al 80 %. Es por eso, que se ha definido que la disminución de las

plaquetas forma parte de la respuesta inmune innata contra la infección palúdica,⁽²⁰⁾ y no se ha conceptualizado aún como una complicación durante su evolución.

Como observamos en las tablas 3 y 4, de este estudio, existió una mayor prevalencia entre la presencia de la misma y la aparición de complicaciones y signos de alarma. Asimismo encontramos que en el rango de menos de 100 000 plaquetas x mm³, aparecen el mayor número de complicaciones. Esto nos ayuda a plantear que la trombocitopenia puede tener valor clínico como signo de alarma, debido a que su relevancia clínica es un fenómeno que va más allá de cálculos matemáticos y depende además de la gravedad del problema y la morbimortalidad generada por él.

Todos los pacientes fueron tratados mediante el protocolo establecido por el IPK para el tratamiento radical curativo de paludismo; principalmente la combinación de esquizonticidas hemáticos (quinina+ doxiciclina o tetraciclina) o (cloroquina) según se trate de la especie y completando con primaquina como esquizonticida tisular/gametocida. La respuesta terapéutica fue excelente con la negativización de la gota gruesa, y sin tener que experimentar la muerte o recrudescencia en un seguimiento de un año. La mayoría de los estudios informan una adecuada respuesta a las combinaciones a base de quinina y derivados del artemisin.⁽¹⁷⁾

Podemos concluir en este estudio que los signos de alarma deben identificarse precozmente debido a la relación existente con otros factores de mal pronóstico (severidad del cuadro clínico, hiperparasitemia, estado no inmune de los pacientes y la demora en el ingreso de los pacientes).

La trombocitopenia puede constituir un elemento importante para poder prevenir futuras complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Paludismo. Ginebra: OMS; Nota descriptiva 11 junio de 2018 [acceso: 14/07/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. OMS. Paludismo. Ginebra: OMS; Temas de salud 2016 [acceso: 14/06/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/malaria/es/>
3. OMS. Resumen informe mundial sobre el paludismo. 2015 [acceso: 18/06/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/malariareportworld-2015/report/en/>

4. OMS. Epidemias de paludismo y emergencias. Ginebra: OMS; Actualización 22 enero 2018 [acceso: 22/06/2018]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/areas/epidemics_emergencies/es
5. WHO. From malaria control to malaria elimination: a manual for elimination scenario planning. Geneva: WHO; 2014 [acceso: 24/04/2019]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/978_9241507028/en/
6. Miranda Reyes S, Muñiz Sabin Z, Pérez Pérez I, Palú Orozco A, García Vidal A. Acciones para el control de un brote de transmisión local de paludismo introducido en Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2009 [acceso: 20/06/2016];13(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000300007&nrm=iso
7. OMS. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014 Apr;94(Suppl 1):S1-90.
8. Lathia T, Joshi R. Can hematological parameters discriminate malaria from nonmalarious acute febrile illness in the tropics? Indian J Med Sci. 2004;58:239-44.
9. Castilla Herrera NK, Bustos González A. *Paludismo falciparum* y trombocitopenia severa. Rev Latin Infect Pediatr. 2018;31(1):32-5.
10. Guimarães Lacerda MV, Gomes Mourão MP, Cardoso Coelho HC, Barberino Santos J. Thrombocytopenia in malaria: who cares? Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2011;106(Suppl. I):52-63.
11. Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. A Biomédica. 2009;29:320-9.
12. Jiménez Prieto Y, Mendoza Acosta M, Fernández Cárdenas N, Marrero García M. Malaria importada en Villa Clara en los últimos diez años. 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 2014 [acceso: 14/06/2016]. Disponible en: http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/670/0
13. Peña K, García J, Martínez O, Alger J. Malaria grave y complicada en adulto joven: Informe de caso fatal, Honduras, Centro América. Rev Med Hondur. 2015;83(3-4):144-9.
14. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina

Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 jun-jul;33(6):369-434.

15. Torrús D, Carranza C, Ramos JM, Rodríguez JC, Rubio JM, Subirats M, TH. Diagnóstico microbiológico de la malaria importada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 July;33(Supl 2):40-6. Disponible en: [https://doi.org.10.1016/S0213-005X\(15\)30014-8](https://doi.org.10.1016/S0213-005X(15)30014-8)

16. Peña Molina E, Rodríguez Justiz F, Pividal Grana J. Paludismo importado en Cuba: algunas consideraciones sobre su epidemiología, vigilancia y control. *Rev Cuba Med Trop*. 1988;40(2):82-96.

17. Gascón J, Brustenga I. Paludismo importado por inmigrantes. *Anales Sis San Navarra*. Pamplona. 2006 [acceso: 14/06/2019];29(supl 1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000200010

18. Iborra MA, García E, Garillero B, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la malaria: Análisis de cohorte de pacientes ingresados en un hospital terciario (1998-2010). *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(1):6-11.

19. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*. 2016 [acceso: 14/06/2019];72:635-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>

20. Naing C, Whittaker MA. Severe thrombocytopenia in patients with vivax malaria compared to falciparum malaria: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2018 Feb 9 [acceso: 20/06/2019];7(1):10. Disponible en: <https://10.1186/s40249-018-0392-9>

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Adrián Van-Nooten: Revisión de la bibliografía, confección de base de datos, redacción del trabajo y discusión.

Reinaldo L Menéndez Capote: Elaboración de la concepción del trabajo y objetivos, análisis estadístico, revisión.

Olga Pomier Suárez: Revisión del trabajo.