

## Paludismo importado no *falciparum*: aspectos de interés para el tratamiento de los pacientes

Imported non-falciparum malaria: aspects of interest for patient therapeutic management

Reinaldo L Menéndez Capote<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2545-3335>

Olga Pomier Suárez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2565-0427>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [maykelke@gmail.com](mailto:maykelke@gmail.com); [reinaldo@ipk.sld.cu](mailto:reinaldo@ipk.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El paludismo es una enfermedad febril aguda potencialmente mortal causada por parásitos transmitidos por el mosquito *Anopheles*. El paludismo no *falciparum* (PNF), producido por otras especies de *Plasmodium*, está menos documentado en la literatura internacional, a pesar de su prevalencia.

**Objetivos:** Describir aspectos clínicos y epidemiológicos de interés para el tratamiento en pacientes ingresados con diagnóstico de PNF importado, y determinar la relación existente entre la respuesta al tratamiento y otras variables.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico de 89 pacientes adultos con PNF importado, ingresados en el Departamento de Medicina del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, entre enero de 1997 a diciembre de 2017. Se determinó la pauta de profilaxis y tratamiento según los criterios de las guías publicadas y los fármacos disponibles en Cuba, y la definición de paludismo complicado según la OMS en 2003. Hubo respuesta demorada al tratamiento, cuando el paciente demoraba más de 7 días en negativizar la gota gruesa.

**Resultados:** Predominaron los pacientes del sexo masculino, y una media de edad de 37,2 años. El 55,1 % de los pacientes provenía de la región de las Américas y en el 85,4 % se aisló *Plasmodium vivax*. La respuesta al tratamiento fue excelente con los esquemas combinados utilizados a base de cloroquina. Fue significativa la relación existente entre la demorada respuesta al tratamiento con la gravedad del cuadro clínico y el estado no inmune de los pacientes.

**Conclusiones:** El PNF es una importante causa de paludismo importado en pacientes provenientes de áreas endémicas, fundamentalmente de América. Se distingue por parasitemias bajas, un cuadro clínico caracterizado por fiebre, escalofríos, cefaleas y evolución hacia cuadros no complicados. La cloroquina fue el medicamento de elección, aunque la repuesta demorada al tratamiento no justifica su suspensión o variación.

**Palabras clave:** paludismo no *falciparum*; repuesta demorada; cloroquina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Malaria is a potentially fatal acute febrile illness caused by parasites transmitted by the *Anopheles* mosquito. Non-*falciparum* malaria (NFM), caused by other *Plasmodium* species, is less documented in the international literature, despite its prevalence.

**Objectives:** To describe clinical and epidemiological aspects of interest for the treatment of patients hospitalized with a diagnosis of imported NFM, and to determine the relationship between response to treatment and other variables.

**Methods:** It was conducted an analytical cross-sectional study of 89 adult patients with imported NFM, admitted to the Department of Medicine of the Institute of Tropical Medicine Pedro Kourí, between January 1997 to December 2017. The prophylaxis and treatment guideline was determined according to the published guidelines and drugs available in Cuba, and the definition of severe malaria by WHO in 2003. There was delayed response to treatment when the patient took more than 7 days to become negative for thick blood smear.

**Results:** Patients were predominantly male, with a mean age of 37.2 years. *Plasmodium vivax* was isolated in 85.4% of the patients and 55.1% were from the Americas region. The response to treatment was excellent with the

chloroquine-based combination regimens used. The relationship between the delayed response to treatment and the severity of the clinical picture and the non-immune status of the patients was significant.

**Conclusions:** NFM is an important cause of imported malaria in patients from endemic areas, mainly from the Americas. It is characterized by low parasitemia, clinical manifestations of fever, chills, headache and evolution towards uncomplicated symptoms. Chloroquine was the drug of choice, although the delayed response to treatment does not justify its suspension or variation.

**Keywords:** non *falciparum* malaria; delayed response; chloroquine.

Recibido: 02/06/2021

Aceptado: 21/07/2021

## Introducción

El paludismo sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes y responsable de una alta carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Casi la mitad de la población mundial vive en regiones endémicas<sup>(1)</sup> y en los países no endémicos el paludismo importado es una de las causas más comunes de fiebre en migrantes y viajeros procedentes de los trópicos, por lo que constituye un problema de salud pública global.<sup>(2)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2019 hubo 229 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, donde se registra el mayor número de muertes. Pero también se ven afectados países de Asia, América Latina y en menor medida el Oriente Medio.<sup>(1,3,4)</sup> Se calcula que murieron ese año 409 000 personas por dicha enfermedad.

La enfermedad en humanos es causada por varias especies del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (*P. ovale wallikeri* y *P. ovale*

*curtisi*), *P. malariae* y *P. knowlesi*. La infección por *P. falciparum* es la responsable de la mayoría de los casos complicados y también está asociada con un curso más grave de la enfermedad. Como tal, es la especie más estudiada en la literatura científica.<sup>(1,3)</sup>

El paludismo se reconoce clínicamente por un espectro de manifestaciones clínicas que van desde procesos asintomáticos, hasta cuadros graves 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 el cerebro, el pulmón y otros órganos.<sup>(5)</sup>

El paludismo no *P. falciparum* (PNF), es decir, el causado por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*, está menos documentado en la literatura internacional, aunque se ha informado que es responsable de alrededor del 25 % de los casos con malaria importada en Europa<sup>(6,7)</sup>. *P. vivax* es la especie geográficamente más extendida, y representa el 6 % de los casos estimados globalmente.

*P. malariae* y *P. ovale* son relativamente comunes en muchas partes del África subsahariana y comprenden menos del 10 % de los aislamientos; *P. knowlesi* hasta ahora parece estar limitado al sudeste de Asia.<sup>(8,9)</sup>

Fuera del continente africano, donde la transmisión de la infección es generalmente baja y estacional, *P. vivax* comprende aproximadamente la mitad de los casos estimados con una prevalencia similar a la de *P. falciparum*.

El PNF ocasiona generalmente menor gravedad del cuadro clínico en comparación con la especie *P. falciparum* e internacionalmente se reporta una menor prevalencia y morbilidad, especialmente en los casos importados. Sin embargo, la globalización y el crecimiento actual de los movimientos migratorios han obligado a los países no endémicos a familiarizarse con estas enfermedades, cambiando la perspectiva de su “menor prevalencia”.

En general, no hay información suficiente sobre la prevalencia o dinámica de estas especies, especialmente en el contexto de esfuerzos recientes para reducir o eliminar la enfermedad.

En Cuba, el primer diagnóstico de certeza del paludismo le corresponde al notable malariólogo y epidemiológico cubano doctor *Tomás Vicente Coronado*

(1856-1928).<sup>(10)</sup> Después de varios años de encomiable labor, en 1967 se reportó en nuestro país el último caso autóctono de la enfermedad, y en el año 1973 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS certificaron a Cuba como “país libre de malaria”, por lo que se presentaron desde entonces solamente casos importados, introducidos y algunos brotes de transmisión local.<sup>(11,12)</sup> Con el fenómeno de intercambio creciente con países donde la enfermedad es endémica, se corre el riesgo de la reintroducción de la malaria en Cuba.

En los países en los cuales se ha logrado la eliminación de su transmisión, se hace necesario adoptar medidas para evitar su reaparición,<sup>(13)</sup> mediante la Vigilancia y el Programa de Control Sanitario Internacional para identificar y evitar su reintroducción.

La OPS y la Oficina Regional de la OMS advierten a los estados miembros de la Región de las Américas sobre el riesgo de brotes y aumento de la transmisión del paludismo en las zonas endémicas y su posible reintroducción en áreas donde se había interrumpido la transmisión, como Colombia, Ecuador y Venezuela, en las cuales Cuba presta colaboración.

A pesar de estas medidas de vigilancia para tratar de impedir su reintroducción, en Cuba en los últimos 20 años se han ingresado en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) más de 300 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.<sup>(14)</sup>

El diagnóstico correcto y la identificación de especies sigue siendo crucial para reducir la morbilidad por la enfermedad, por lo que es de vital importancia encaminar estudios para hacer el diagnóstico diferencial entre las diferentes especies con vistas a obtener un mejor enfoque médico de los casos importados. Numerosos estudios sobre paludismo importado en Cuba reflejan el mayor número de casos proveniente de Angola donde predomina la especie *P. falciparum*, lo que origina a veces no prestarles la suficiente atención a otras especies.

A pesar de que se destaca una mayor gravedad de la enfermedad producida por *P. falciparum*, en los últimos años, se ha descrito complicaciones en el curso del paludismo producido por otras especies, lo cual requiere una reorientación

de la terapéutica, por cuanto la resistencia a la cloroquina de estas especies aún no es notable.

El objetivo principal del presente estudio es describir aspectos clínicos y epidemiológicos de interés para el manejo terapéutico, en un grupo de pacientes ingresados con diagnóstico de PNF importado en el IPK y determinar la relación existente entre la respuesta al tratamiento y otras variables.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico en el IPK, de enero de 1997 a diciembre de 2017. El universo de estudio estuvo conformado por los 318 pacientes ingresados en el hospital de dicha institución con el diagnóstico de paludismo importado. Se estudiaron 89 pacientes con paludismo no *falciparum* importado confirmados por diagnóstico microscópico de gota gruesa coloreada con Giemsa, con historias clínicas con la información disponible sobre las variables contempladas en el estudio y seguimiento de los pacientes hasta 2 años después del alta epidemiológica.

Toda la información fue obtenida de las historias clínicas de las que se analizaron las variables siguientes: edad, sexo, nacionalidad, quimioprofilaxis realizada, país visitado, síntomas y signos clínicos, datos de laboratorio, especie diagnosticada, tratamiento administrado y evolución clínica. Se determinó la pauta de profilaxis y de tratamiento según los criterios de las guías publicadas y teniendo en cuenta los fármacos disponibles en Cuba, y la definición de paludismo complicado según los criterios de la OMS del año 2003. Fue definida la respuesta demorada al tratamiento, cuando la gota gruesa realizada al paciente demoraba más de siete días en resultar negativa.

Los datos fueron procesados empleando el programa SPSS versión 15.0 y analizados mediante el método de estadística descriptiva, indicando los valores cualitativos en tablas de porcentajes y medias para los cuantitativos.

Para estimar la relación existente entre la presencia de respuesta demorada al tratamiento con otras variables independientes (presencia de complicaciones o signos de peligro, estado inmunitario de los pacientes, antecedentes de

paludismo y uso de quimioprofilaxis), se utilizaron tablas de contingencia para determinar la razón de prevalencia (RP) y se empleó el estadígrafo Chi cuadrado de Pearson con un intervalo de confianza del 95 % y un valor de  $p < 0,05$ .

Toda la información utilizada en el estudio, se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y fue usada únicamente con fines científicos. En ningún caso se reflejó la identidad de las personas.

## Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron en el IPK 318 pacientes con paludismo importado. De ellos 89 (27,9 %) tenían paludismo por especies no *falciparum*. Cincuenta y cuatro pertenecían al sexo masculino (60,7 %), con una edad promedio de 37,2 años y más del 70 % al grupo de menores de 50 años de edad. Treinta y nueve pacientes (43,8 %) 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 llegaron a Cuba de visita, por lo que son supuestamente pacientes semiinmunes para esta enfermedad, mientras que el resto, todos cubanos, pudieran considerarse no inmunes.

El 55,1 % de los pacientes provenía de la región de las América y el 44,9 % de África subsahariana (Tabla 1). La especie más frecuente fue *P. vivax*.

**Tabla 1** - Lugar de procedencia en la adquisición de la infección y especie de *Plasmodium* identificada

Región de procedencia	Especie de <i>Plasmodium</i>			Total n (%)
	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	
América: Colombia, Costa Rica, Venezuela, Honduras, Nicaragua, Guatemala, Ecuador, Guyana Inglesa y Francesa	48	0	1	49 (55,1)
África: Angola, Guinea Ecuatorial, Ghana, Etiopía, Mali, Zambia, Sao tomé y Príncipe, Gambia, Mozambique, Benin, Costa de Marfil, Nigeria	28	9	3	40 (44,9)
Total	76 (85,4)	9 (10,1)	4 (4,5)	89 (100)

La parasitemia en general podemos considerarla baja, pues el 100 % de los pacientes tenía menos de 50 000 parásitos/mm<sup>3</sup>.

Entre las manifestaciones clínicas en el momento del ingreso, predominó la forma clínica clásica en 73 casos (82,1 %), caracterizada por fiebre elevada (habitualmente superior a 39 °C), acompañada de escalofríos, cefalea y otros síntomas. El 21,3 % (19 pacientes) presentó al menos algún indicador de paludismo grave.

La respuesta al tratamiento antipalúdico con esquema a base de cloroquina (25 mg base/kg peso repartida en 3 días) y primaquina (3 mg/kg peso total repartida en 14 días) fue exitoso en todos los pacientes, con recuperación total y sin recaídas después de un seguimiento de 2 años. Sin embargo, 21 (23,6 %) pacientes demoraron más de siete días en negativizar la gota gruesa y fueron considerados como respuesta demorada (Tabla 2). La respuesta normal tuvo una media de 4,9 y moda de 4 días, respectivamente.

**Tabla 2** - Respuesta al tratamiento antipalúdico de los casos ingresados con paludismo no *falciparum* importado. IPK, enero-1997 a diciembre-2017

Respuesta al tratamiento		N.º (%)
Respuesta adecuada	Buena ( $\leq 7$ días)	68 (76,4)
	Demorada ( $> 7$ - $\leq 10$ días)	21 (23,6)
Respuesta mala		0 (0,0)
<b>Total</b>		89 (100)
Media: 4,9 días		
Moda: 4 días		

Al relacionar la respuesta demorada al tratamiento antipalúdico (RDTA) con el supuesto estado no inmune de los pacientes y la presencia de complicaciones, se obtuvo resultados significativos con RP 3,2 (IC 95 %; 1,05-9,7) ( $p \leq 0,03$ ) y RP 3,18 (IC 95 %; 1,07-9,5) ( $p \leq 0,03$ ), respectivamente. Sin embargo, la relación entre RDTA con no tener antecedentes de paludismo no fue significativa (IC 95 %; 0,76-6,21) ( $p \leq 0,14$ ), a pesar de una razón de prevalencia de 2,1.

Por otro lado, no se estableció relación estadísticamente significativa entre la RDTA y la presencia de signos de alarma o peligro, y la no realización de

quimioprofilaxis: RP 0,80 (IC 95 %; 0,25-2,5) ( $p \leq 0,70$ ) y RP 0,33 (IC 95 %; 0,1-1,1) ( $p \leq 0,06$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3** - Relación de la respuesta al tratamiento con otras variables. IPK, enero-1997 a diciembre-2017

Variables	Respuesta al tratamiento		Análisis estadístico		
	Demorada n = 21 (%)	Buena n = 68 (%)	RP	IC 90 %	p
Supuesto estado inmune del paciente					
No inmune	16 (76,2)	34 (50,0)	3,2	1,05-9,7	0,03
Semiinmune	5 (23,8)	34 (50,0)			
Presencia de complicaciones					
Sí	8 (38,1)	11 (16,2)	3,18	1,07-9,5	0,03
No	13 (61,9)	57 (83,8)			
Antecedentes de paludismo					
No	8 (38,1)	15 (22,1)	2,1	0,76-6,21	0,14
Sí	13 (61,9)	53 (77,9)			
Uso de quimioprofilaxis					
No	15 (71,4)	60 (88,2)	0,33	0,10-1,10	0,06
Sí	6 (28,6)	8 (11,8)			
Presencia de signos de peligro					
Sí	5 (23,8)	19 (27,9)	0,80	0,25-2,5	0,70
No	16 (76,2)	49 (72,1)			

## Discusión

Todos los años se reportan casos importados e inclusive introducidos en Cuba, debido a las 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 los estudios realizados en Villa Clara, Santiago de Cuba y La Habana<sup>(12,14,15)</sup> al igual que en otros países.<sup>(16,17)</sup>

La susceptibilidad al paludismo es universal, sin diferencias 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 preponderancia en mujeres.<sup>(15)</sup>

En regiones endémicas con alta transmisibilidad, concurren 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 la población de varones menores de 15 años.<sup>(18)</sup> A partir de esta edad, la mortalidad por esta enfermedad es mayor en las mujeres.<sup>(1)</sup> Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a los grupos etarios dependerán del diseño del estudio, aunque predominan las edades de mayor actividad social como se muestra en el presente estudio.<sup>(12,14,15,16)</sup>

En el presente trabajo, se explican la proveniencia de los pacientes, por el hecho de que la mayoría de los pacientes provenientes de Sudamérica eran estudiantes universitarios nacidos en países endémicos con residencia temporal en Cuba, otros que llegaron a Cuba por motivos personales y una parte importante de 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.<sup>(18)</sup>

Desde 1988, los Dres. *Peña E.* y *Rodríguez F.*<sup>(19)</sup> reportaron la tendencia peligrosamente creciente de los casos de paludismo importado en Cuba, pues de un promedio de 17 casos anuales observado en el quinquenio 1970-1974, se elevó a 379 casos en el 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.

Aproximadamente más del 95 % de los casos de paludismo importado en el mundo provienen de África, Sudeste asiático y Sudamérica,<sup>(16,17,20,21)</sup> donde *P. falciparum* es el responsable de más del 80 % de los casos.<sup>(21)</sup> Otras especies en menor proporción se pueden encontrar en los casos de paludismo importados: *P. vivax* (11,8 %), *P. ovale* y *P. malariae* (6,4 %), respectivamente,<sup>(16,17,20,22,23)</sup> en dependencia de los diseños de estudios realizados.<sup>(3,17)</sup>

En los países europeos, el PNF importado ha sido reportado ser responsable de alrededor del 25 % de los casos.<sup>(17)</sup>

Algunos estudios indican que el número de pacientes infectados con las especies *P. ovale* y *P. malariae* y a menudo mixtos, se incrementa anualmente, pero continúa siendo *P. falciparum* la especie mayormente importada originada

fundamentalmente del África subsahariana y el Sudeste asiático.,<sup>(16,24,25)</sup> por lo que parece existir una emergencia de la diversidad de especies.

Esta enfermedad puede cursar sin síntomas en dependencia del estado inmune de los pacientes, pero rara vez en pacientes catalogados no inmunes, por lo que la sintomatología 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.<sup>(1,21,23)</sup>

Ciertos factores como la edad, etnia y el conteo de parásitos pueden predecir la posibilidad de un evento grave, aunque algunos pacientes que se pudieran catalogar como semiinmunes pueden sufrir un rápido deterioro clínico. Es así como la gravedad clínica expresada por la presencia de complicaciones o signos de alarma está relacionada, como han expresado otros estudios, con la hiperparasitemia, el estado inmune de los pacientes y la especie del parásito.<sup>(5)</sup>

Aunque esta última afirmación hace ya varios años no es correcta, pues se sabe que el paludismo grave se debe con más frecuencia a *P. falciparum*, pero también *P. vivax* y *P. knowlesi* producen formas graves y letales.

Todos los pacientes fueron tratados mediante el protocolo establecido en la institución para el tratamiento radical curativo del paludismo, principalmente la combinación de esquizonticidas hemáticos (cloroquina) 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 recaídas.

La mayoría de los estudios reportan una adecuada respuesta a las combinaciones a base de cloroquina, debido a la alta sensibilidad de *P. malariae* y *P. ovale* a esta y otros antipalúdicos comunes.<sup>(21,24)</sup> Llama la atención que 21 (23,6 %) pacientes demoraron más de siete días en alcanzar la negatividad de la gota gruesa, lo que se consideró como respuesta demorada.

Tratando de buscar variables o factores que pudieran influir en este último fenómeno, relacionamos la presencia de respuesta demorada al tratamiento antipalúdico con los antecedentes de haber padecido malaria, la realización de quimioprofilaxis, la presencia de signos de alarma o complicaciones, y el supuesto estado inmune de los pacientes (Tabla 3).

Hubo significación estadística con razones de prevalencia mayores de 1, entre el supuesto estado no inmune del paciente y la presencia de complicaciones con la respuesta demorada al tratamiento; todas relacionadas con la supuesta inmunidad o resistencia adquirida por el paciente frente a la exposición al parásito, pues más de la mitad de los pacientes del estudio pudieran considerarse no inmunes. Esto presume una seguridad del 95 % de que la asociación que estamos estudiando no sea por el azar, por lo que no es necesario suspender la medicación y esperar la favorable respuesta.

No existió relación de la respuesta demorada con la presencia de signos de peligro, antecedentes de haber padecido de paludismo o el uso del tratamiento quimioproláctico. Estos resultados sí pudieran estar influidos por el azar, según la significación estadística.

Un análisis particular merece el antecedente de haber padecido la enfermedad con anterioridad, ya que muchos estudios reflejan su importancia para evitar formas graves y complicadas de paludismo. Por eelo, a pesar de su no significación estadística, el hecho de que la RP sea 2,1 le proporciona relevancia clínica a la hora de tomar la decisión de suspender o continuar el tratamiento.<sup>(21,23)</sup>

## Conclusiones

El PNF es una importante causa de paludismo importado en pacientes provenientes de áreas endémicas, fundamentalmente de países del continente americano. Se caracteriza por parasitemias bajas, un cuadro clínico fundamentalmente caracterizado por fiebre, escalofríos, cefaleas y evolución hacia cuadros no complicados. Debido a la sensibilidad, es la cloroquina el medicamento de elección para su tratamiento, y la repuesta demorada no justifica su suspensión o variación.

## Referencias bibliográficas

1. OMS. Paludismo. Ginebra: OMS; Nota descriptiva 30 noviembre 2020. [Acceso 14/07/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/es/newsroom/factsheets/detail/malaria>
2. Kain KC, Keystone JS. Malaria in travelers. Epidemiology, disease, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 1998;12:267-84.
3. Camargo M, Soto-de León SC, del Río-Ospina L, Páez AC, González Z, González E, *et al.* Micro-epidemiology of mixed species malaria infections in a rural population living in the Colombian Amazon region. Scientific Reports. 2018;8:5543. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23801>
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\\_emergencias/es](http://www.who.int/malaria/areas/epidemics_emergencias/es)
5. OMS. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014 Apr [Acceso 30/06/2021];94(Suppl 1):S1-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11103309/> PMID: 11103309
6. Gautret P, Schlagenhauf P, Gaudart J, Castelli F, Brouqui P, von Sonnenburg F, *et al.* Multicenter Euro Trav Net/Geo Sentinel study of travel-related infectious diseases in Europe. Emerg Infect Dis. 2009 [Acceso 30/06/2021];15:1783-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857260/>
7. Fernández Martínez B, Gómez Barroso D, Díaz García O, Cano Portero R. Situación del paludismo en España. Evolución del tipo de notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y resumen de los resultados de la vigilancia de 2014 a 2017. Revista-ISCIII. 2018 [Acceso 30/06/2021];26(7). Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1073/132>
8. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? Trends Parasitol. 2008 [Acceso 30/06/2021];24:406-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678527/>
9. Kaisar MM, Supali T, Wiria AE, Hamid F, Wammes LJ, Sartono E, *et al.* Epidemiology of *Plasmodium* infections in Flores Island, Indonesia using real-

- time PCR. Malar J. 2013 [Acceso 30/06/2021];12:169. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-12-169>
10. (S. a). El primer diagnóstico de certeza de paludismo hecho en Cuba. Cuad Hist Salud Pública. 2004 Ener-Jun [Acceso 20/06/2020];95. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0045-91782004000100018&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0045-91782004000100018&lng=es&nrm=iso)
11. OMS-OPS. Informe para la certificación y registro de la erradicación de la malaria en Cuba. La Habana: OPS/OMS. Documento oficial. Washington, DC; 1972. p. 114-16.
12. Suárez Miranda CJ, Pérez A, Pérez Carreras A, Fuentes González O. Vigilancia de malaria en viajeros internacionales residentes en Ciudad de La Habana, 2000-2001. Rev Cub Salud Pública. 2004 [Acceso 20/06/2016];30(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol30\\_3\\_04/spu\\_04304.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol30_3_04/spu_04304.htm)
13. 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/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/978_9241507028/en/)
14. 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. 2009 [Acceso 20/06/2016];13(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192009000300007&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192009000300007&nrm=iso)
15. 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 20/06/2016]. Disponible en: [http://www.microbio\\_parasito\\_sida\\_med\\_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/670/0](http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/670/0)
16. Chao X, Qing-Kuan W, Jin L, Ting X, Kun Y, Chang-Lei Z, *et al.* Characteristics of Imported Malaria and Species of *Plasmodium* Involved in

- Shandong Province, China (2012-2014). Korean J Parasitol. 2016 August;54(4):407-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.3347/kjp.2016.54.4.407>
17. Ruas R, Pinto A, Nuak J, Sarmiento A, Abreu C. Non-falciparum malaria imported mainly from Africa: a review from a Portuguese hospital. Malar J. 2017;16:298. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12936-017-1952-3>
18. 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 (SEMTSI). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Jun-jul;33(6):369-434. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.014>
19. Peña Molina E, Rodríguez Justiz F, Pividal Grana J. Paludismo importado en Cuba: algunas consideraciones sobre su epidemiología, vigilancia y control. Rev Cub Med Trop. 1988;40(2):82-96.
20. Anvikar AR, van Eijk AM, Shah A, Upadhyay MKL, Sullivan SA, Patel AK, *et al.* Clinical and epidemiological characterization of severe *Plasmodium vivax* malaria in Gujarat, India. Virulence. 2020;11:1730-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1773107>
21. Iborra MA, García E, Carrilero B, Segovia M. Malaria diagnosis and treatment: analyse of a cohort of hospitalized patients at a tertiary level hospital (1998-2010). Rev Esp Quimioter. 2013 [Acceso 30/06/2021];26(1):6-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546456/>
22. Daniels RF, Bineta Deme A, Gomis JF, Dieye B, Durfee K, Thwing JI, *et al.* Evidence of non-*Plasmodium falciparum* malaria infection in Kédougou, Senegal. Malar J. 2017;16(9):3-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1661-3>
23. Calderaro A, Piccolo G, Montecchini S, Buttrini M, Rossi S, Dell'Anna ML, *et al.* High prevalence of malaria in a non-endemic setting: comparison of diagnostic tools and patient outcome during a four-year survey (2013-2017) Malar J. 2018;17:63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2218-4>
24. Cao Y, Wang W, Liu Y, Cotter C, Zhou H, Zhu G, *et al.* The increasing importance of *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae* in a malaria elimination setting: an observational study of imported cases in Jiangsu

Province, China, 2011-2014. Malar J. 2016;15:459. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1504-2>

25. Doctor SM, Liu Y, Anderson OG, Whitesell AN, Kashamuka Mwandagalirwa M, Muwonga J, *et al.* Low prevalence of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* mono-infections among children in the Democratic Republic of the Congo: a population-based, cross-sectional study. Malar J. 2016;15:350. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1409-0>

### Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

### Contribución de los autores

Conceptualización: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Curación de datos: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Análisis formal: Reinaldo L Menéndez Capote.

Investigación: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Metodología: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Supervisión: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Visualización: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Redacción - borrador original: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.

Redacción - revisión y edición: Reinaldo L Menéndez Capote, Olga Pomier Suárez.