



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria

M. García López Hortelano^{a,*}, V. Fumadó Pérez^b, M.I. González Tomé^c y Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP)[◇]

^a Unidad de Pediatría Tropical, Adopción Internacional y Consulta del Niño Viajero, Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Unidad de Medicina Internacional, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^c Servicio de Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 1 de octubre de 2011; aceptado el 8 de junio de 2012

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Malaria;
Niños;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen En los últimos años estamos asistiendo a un aumento de la inmigración, de los niños viajeros y de adopción internacional, lo cual ha favorecido el resurgimiento de la malaria. Dado que la mortalidad asociada no es despreciable, resultan esenciales tanto el diagnóstico como el tratamiento precoz. Por otra parte, se han producido cambios terapéuticos importantes (nuevos fármacos, desarrollo de resistencias...). En este artículo se realiza una puesta al día y se recogen las nuevas recomendaciones siguiendo las directrices de las principales guías disponibles (OMS, CDC).

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Malaria;
Children;
Diagnosis;
Treatment

Update in the diagnosis and treatment of malaria

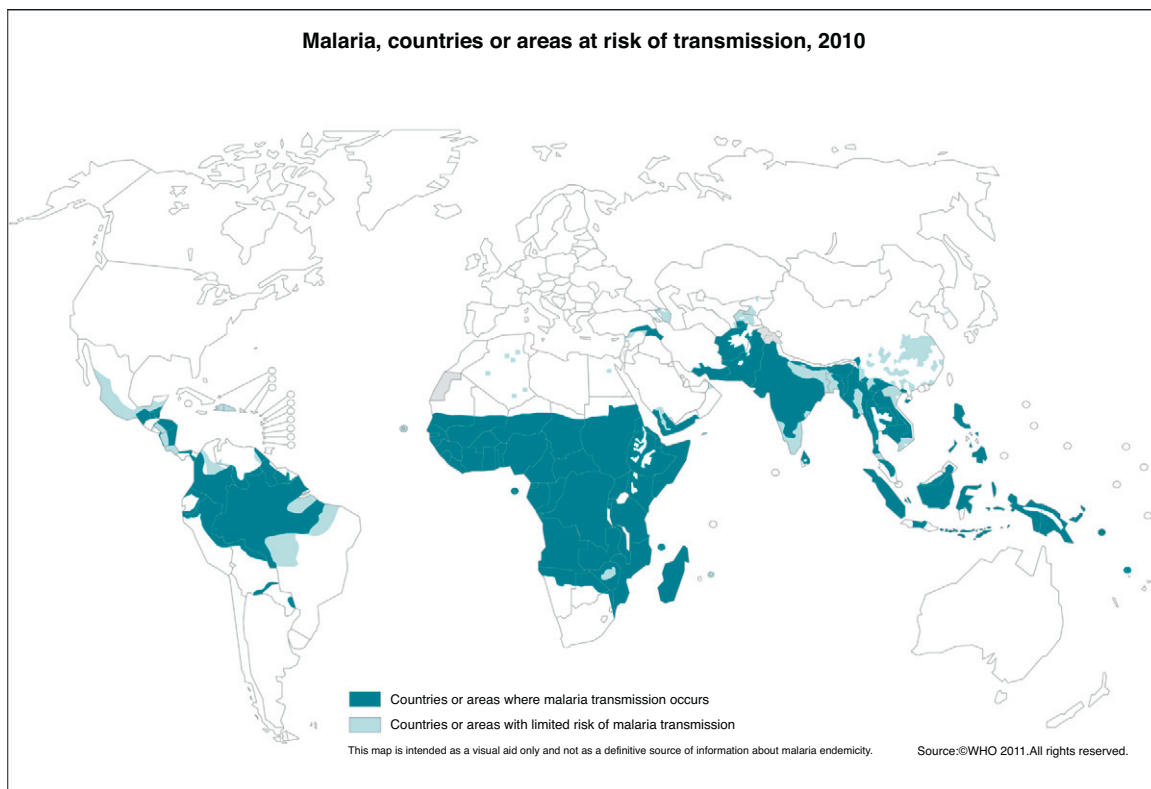
Abstract An increase in the cases of malaria in our country has been observed due to immigration, and adopted children. Malaria management requires an integrate approach, including prompt diagnoses and treatment to avoid the associated morbidity and mortality. In the last years, new recommendations have been introduced due to the appearance of new resistant areas. In this article we aim to provide a summary of the key recommendations following the main malaria guidelines (WHO and CDC).

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgarcial.hcii@salud.madrid.org (M. García López Hortelano).

◇ El listado de los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP) se presenta en el anexo 1.



The boundaries and names shown or the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Figura 1 Países con áreas de riesgo de transmisión de malaria. Fuente: WHO, 2011.

bacteriana. Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) suelen ser inespecíficos con hiperproteinorraquia (superior a 100 mg/dl) y pleocitosis con predominio linfocitario, no aislándose el *Plasmodium*.

Fondo de ojo: deben buscarse alteraciones retinianas.

Alteraciones hematológicas

Anemia

La anemia es el hallazgo más frecuente y predomina en los menores de 2 años. Se debe a la hemólisis intravascular aguda. Pueden intervenir otros factores, como la malnutrición y el hiperesplenismo. Se puede relacionar el grado de anemia con la gravedad de la enfermedad. Es una anemia normocítica normocrómica (hematocrito inferior al 15% y hemoglobina inferior a 5 g/dl). Secundario a la hemólisis intravascular, se produce una disminución de la haptoglobina con aumento de la bilirrubina total a expensas de su forma indirecta.

Trombopenia (plaquetas < 50.000 c/mm³)

La trombopenia se asocia a la propia enfermedad, pues se debe a mecanismos microangiopáticos y secuestro esplénico. Es raro que induzca coagulopatía o precise transfusión de plaquetas, ya que por lo general suele recuperarse tras el inicio de tratamiento antimalárico.

Coagulación intravascular diseminada

Es necesario buscar signos de sangrado en piel/mucosas y tracto gastrointestinal o signos de isquemia/gangrena periférica.

Acidosis láctica

El aumento de consumo de glucosa en caso de malaria severa produce glucólisis anaerobia con producción de ácido láctico y acidosis láctica. Se puede acompañar de: pH sérico menor de 7,25, bicarbonato inferior a 15 mmol/l y ácido láctico menor de 6 mmol/l.

Hipoglucemia (grave si glucemia < 40 mg/dl)

Se relaciona con el aumento del consumo de glucosa por el parásito, así como con la alteración hepática. Todo paciente afectado de malaria grave requiere monitorización de la glucosa, pudiendo prevenir la hipoglucemia si se eleva el aporte parenteral. Debe tenerse presente que el tratamiento con quinina por vía IV favorece la hipoglucemia y que tanto la acidosis láctica como la hipoglucemia son marcadores de mal pronóstico.

Edema pulmonar no cardiogénico

Es una de las complicaciones más graves del paludismo y suele asociarse a fallo renal, malaria cerebral y parasitemia alta. Es más frecuente en adultos.

Insuficiencia renal

Poco frecuente en niños, se debe a una necrosis tubular aguda que se asocia al bajo flujo renal por hipotensión. Las alteraciones analíticas más frecuentes son: aumento de creatinina sérica, hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hemoglobinuria (coloración de la orina negra, marrón o roja).

Fiebre intermitente biliar hemoglobinúrica («black water fever»)

Hemólisis intravascular masiva, con fiebre elevada, escalofríos, vómitos, cefalea, ictericia, coluria, lumbalgia y hemoglobinuria con descenso rápido del hematocrito. El pronóstico depende del mantenimiento de la diuresis y del grado de anemia secundaria.

Esplenomegalia malárica hiperreactiva

Es una reacción inmunológica anormal que cursa con hiper-gammaglobulinemia (IgG e IgM). Se debe a episodios palúdicos repetidos, con esplenomegalia dolorosa. En este caso es preciso el tratamiento continuo con antimaláricos.

Shock

Clínica similar al shock séptico, con hipotensión y oligoanuria. Su etiología puede ser multifactorial y acompañarse de sepsis por sobreinfección. Se debe tratar empíricamente con antibióticos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la malaria se basa en la demostración de la forma asexuada del parásito en sangre periférica. Se utilizan diferentes técnicas:

Frotis de sangre periférica con tinción Giemsa

- Gota gruesa: extensión de sangre con al menos 100-1.000 glóbulos rojos. Se expresa en porcentaje en función de los eritrocitos parasitados (eritrocitos parasitados/eritrocitos sanos [por 100]). Es útil como diagnóstico etiológico (no de especie) y seguimiento de la respuesta terapéutica (tabla 1). Ante una malaria grave con una gota gruesa positiva, debe tratarse la enfermedad como si el causante fuera *P. falciparum*.
- Extensión fina: extensión de sangre hemolizada que debe realizarse en función de los leucocitos que se objetiven en la muestra, al menos 100 leucocitos. La forma característica de visualizar los trofozoítos suele ser como «media luna». Útil en el diagnóstico de la especie productora de la enfermedad y en el seguimiento de la enfermedad. Se expresa en ángulos/microlitros: (número de parásitos/leucocitos [n = 100]).

Técnicas inmunocromatográficas⁵ (test Parasight, ICT, Optimal)

Son test rápidos que detectan antígenos del parásito en sangre, sencillos de realizar, no necesitan microscopio, con moderada sensibilidad y alta especificidad (> 90%) para el *P. falciparum* y el *P. vivax* cuando la parasitemia es alta, pero

pueden originar casos de falsos negativos si esta es mínima. Se pueden realizar en la urgencia. No permite determinar el grado de parasitación.

Polymerase chain reaction (PCR) (detección genómica del parásito en sangre)

Detecta parasitemias submicroscópicas. Alta sensibilidad y especificidad. Útil en caso de parasitemias mixtas o por *P. ovale* y *P. malariae* atribuidas a *P. falciparum*.

Serología

Detección de anticuerpos IgM o IgG. Es de poca utilidad en la malaria aguda, ya que pueden permanecer elevados tras una crisis palúdica durante meses o años.

Tratamiento

A la hora de decidir el más adecuado, es fundamental conocer qué tipo de *Plasmodium* es el implicado y la zona de procedencia del niño para valorar la resistencia a los anti-palúdicos. Así mismo, es importante evaluar el estado clínico del paciente y los criterios de gravedad (tabla 2)⁶. Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) para el control de las alteraciones de la conducción si se administran determinados fármacos anti-palúdicos como quinina, cloroquina o mefloquina. Siempre, se debe valorar el ingreso en el hospital, ante la posibilidad de presentar complicaciones, o mala tolerancia oral.

Pautas de tratamiento

Malaria no complicada^{3,7-10}

No cumple ningún criterio de la tabla 2.

Tabla 2 Criterios de gravedad en malaria infantil

Disminución de la conciencia y/o coma
Convulsiones de repetición: > 2 episodios al día
Distrés respiratorio
Edema pulmonar
Hemorragias espontáneas
Hiperparasitemia: > 5% en no inmunes y > 20% en semiinmunes
Anemia severa: Hb < 5 g/dl, Hto < 15%
Hipoglucemia: < 40 mg/dl
Acidosis: pH < 7,35, bicarbonato < 15 mEq/l
Fallo renal: Diuresis menor de 0,5 ml/kg/h, creatinina > 1,5 g/dl
Ictericia (indicador de fallo hepático): bilirrubina sérica > 3 mg/dl
Shock y fallo multiorgánico (hipotensión, hipoperfusión)
Hemoglobinuria

***P. falciparum*, o especie no identificada procedente de una zona resistente a cloroquina o desconocida (presente en todas las regiones, salvo América Central y los países del Oriente Medio con resistencia: Irán, Omán, Arabia Saudita y Yemen)**

En la actualidad, existen varias pautas igualmente aceptadas.

La primera opción que se debe considerar es el tratamiento con *atovacuona/proguanil* (Malarone®): comprimido pediátrico con 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil. Comprimido adulto con 250 mg atovacuona/100 mg proguanil. Se administra en dosis por vía oral, única y diaria, durante 3 días consecutivos. Dosis en niños: de 5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos/día; de 9-11 kg: 3 comprimidos pediátricos/día; de 11-20 kg: un comprimido adulto/día; de 21-30 kg: 2 comprimidos adulto/día; de 31-40 kg: 3 comprimidos adulto/día, y de > 40 kg: 4 comprimidos adulto/día. No está aceptado su uso en menores de 5 kg.

Otra opción, igualmente válida, es el tratamiento con *quinina + clindamicina o doxiciclina*, que se pautaría de la siguiente forma:

- *Sulfato de quinina* (Quinine sulphate®): comprimidos de 300 mg. Dosis: 10 mg/kg cada 8 h (30 mg sal/kg/día) durante 5-7 días, por vía oral. Dosis máxima (adultos): 600 mg.

En malaria adquirida en el Sudeste Asiático, el tratamiento con quinina debe completarse durante 7 días. Si el niño procede de África o Sudamérica, puede emplearse 3-5 días. Se solicitará por medicamentos extranjeros. Siempre debe añadirse al tratamiento con quinina otro fármaco, que en los niños mayores de 8 años será doxiciclina o tetraciclina (pues no puede administrarse a < 8 años) y en los menores de esta edad será clindamicina:

- *Doxiciclina*: dosis 2-4 mg/kg/día, durante 12 h, 7 días, por vía oral (no puede replearse en los menores de esta edad ya que causa decoloración del esmalte dental). Puede emplearse en lugar de doxiciclina:
 - *Tetraciclina*: dosis 25 mg/kg/día, por vía oral, repartido cada 12 h, durante 7 días.
 - *Clindamicina*: dosis: 20 mg/kg/día, repartido cada 8 h, 7 días, por vía oral.

Otra posibilidad de tratamiento, como sugiere el CDC, es utilizar *artemeter-lumefantrina* (Coartem®) (Riamet®): comprimidos con 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina.

La pauta consiste en 6 dosis durante 3 días, repartidas a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h. La dosis varía según el peso del niño: entre 5-14 kg: 1 comprimido cada dosis; entre 15-24 kg: 2 comprimidos cada dosis; 25-34 kg: 3 comprimidos cada dosis y en mayores de 35 kg: 4 comprimidos por dosis (24 comprimidos el tratamiento completo). Este fármaco no está comercializado en España; puede solicitarse a través de medicamentos extranjeros, aunque es difícil obtenerlo en nuestro país.

Como alternativa, se puede considerar el tratamiento con *mefloquina* (Lariam®). La pauta consiste en 2 o 3 dosis, la primera de 15 mg sal/kg, seguido de 10 mg sal/kg a las 12 h, por vía oral. Dosis máxima: 1.000 mg sal (adultos) seguido de 500 mg a las 12 h. No está recomendado en menores de 5 kg, pues no existen suficientes datos. Debe evitarse en niños con

antecedentes de convulsiones o epilepsia y ser utilizado con precaución en aquellos con peso inferior a 45 kg donde existe un riesgo aumentado de efectos secundarios psiquiátricos. Debe ser solicitado por medicamentos extranjeros. Este fármaco no está recomendado en pacientes procedentes del Sudeste Asiático, ya que se han comunicado resistencias. Por otro lado, los CDC valoran el tratamiento con mefloquina como una opción válida, pero la OMS, por los efectos adversos descritos, la ha eliminado de sus recomendaciones.

***Plasmodium falciparum* o especie no identificada procedente de un área sensible a cloroquina (América Central al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayoría de los países del Oriente Medio)**

- *Cloroquina* (Resochin®): dosis de 10 mg base/kg (no sobrepasar 600 mg) seguida de 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h de la dosis inicial.

***Plasmodium malariae* o *Plasmodium knowlesi* (cualquier región)**

- *Cloroquina* (Resochin®): dosis inicial de 10 mg base/kg (no sobrepasar 600 mg) seguida de 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h de la dosis inicial.

***Plasmodium vivax, ovale* (cualquier región, salvo las zonas de *Plasmodium vivax* resistente a cloroquina que se indican más abajo)**

- *Cloroquina* (Resochin®): dosis inicial de 10 mg base/kg (no sobrepasar 600 mg) seguida de 5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h de la dosis inicial.

Tras el tratamiento con cloroquina, con el fin de erradicar los hipnozoitos que permanecen quiescentes en el hígado y evitar recaídas, debe administrarse *primaquina* (Primaquina®): dosis: 0,3 mg/kg en dosis única diaria, durante 14 días (en cepas procedentes del Sudeste Asiático, 0,6 mg/kg [dosis máxima 15 mg]) durante 14-30 días). Es preciso solicitarlo a través de medicamentos extranjeros. Previamente al uso de este fármaco, debe descartarse siempre un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), y si existe déficit total, no utilizar primaquina por el riesgo de hemólisis. Si es parcial, puede emplearse modificando la dosis y prolongando el tratamiento (0,9 mg/kg en dosis semanal, máximo 45 mg/semana, durante 8 semanas).

***Plasmodium vivax* procedente de un área resistente a cloroquina (Papúa Nueva Guinea e Indonesia)**

- *Sulfato de quinina* asociado a *doxiciclina* o *tetraciclina* con la pauta y la dosis descrita en el apartado anterior. También se debe asociar siempre primaquina tras el tratamiento inicial para la cura radical.
- *Atovacuona/proguanil*, con la pauta y la dosis descrita en el apartado anterior.
 - Asociar siempre la cura radical con *primaquina*.
- Mefloquina (pauta y dosis ya descrita en el apartado anterior).
 - Asociar siempre la cura radical con *primaquina*.

Malaria grave (todas las regiones)^{6,8}

Cumple cualquier criterio de la [tabla 2](#).

Tabla 3 Fármacos antipalúdicos: dosis, pauta y presentación

Fármaco y nombre comercial	Dosis pediátrica	Dosis máxima	Presentación	Accesibilidad
Artemeter-lumefantrina (Coartem®) (Riamet®)	6 dosis durante 3 días repartidas: 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h, según peso: 5-14 kg: 1 comp. 15-24 kg: 2 comp. 25-34 kg: 3 comp. > 35 kg: 4 comp.	4 comp./dosis (24 comprimidos el tratamiento completo)	Comprimidos con 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina	Medicamento extranjero
Atovaquona-proguanil (Malarone®, Malarone pediátrico®)	< 5 kg: no 5-8 kg: 2 comp. pediátricos/día 9-10 kg: 3 comp. pediátricos/día 11-20 kg: un comp. adulto/día 21-30 kg: 2 comp. adulto/día 31-40 kg: 3 comp. adulto/día > 40 kg: 4 comp. adulto/día Duración: 3 días	4 comprimidos/día, juntos en una toma	Comp. pediátrico: 62,5 mg atovaquone 25 mg de proguanil Comp, adulto: 250 mg atovaquone y 100 mg proguanil	ILE En farmacia
Clindamicina (Dalacin®, EFG)	20 mg/kg/día en 3 dosis, 7 días	VO 1,8 g/día IV 3 g/día	Cápsulas 150 mg y 300 mg	
Cloroquina (Resochin®)	10 mg base/kg seguido de 5 mg base/kg a las 6, 24 y 48 h. Dosis total: 25 mg base/kg	600 mg base por toma Dosis máxima total: 1.500 mg de base	Comprimidos de: 150 mg (base), 250 mg (sal)	ILE
Doxiciclina (Proderma®, EFG)	2-4 mg/kg cada 12 h, 7 días	200 mg/día	Cápsulas de 100 mg	ILE
Gluconato de quinina (Quinimax®)	20 mg/kg IV en infusión en 4 h, seguido de 10 mg/kg a pasar en 2-4 h, cada 8 h	600 mg/8 h, 1.800 mg/día	Ampolla 250 mg/2 ml	Medicamento extranjero
Mefloquina (Lariam®)	1.ª dosis: 15 mg/kg seguida a las 12 h de 2.ª dosis: 10 mg/kg (Dosis total: 25 mg/kg)	1.ª dosis: 1.000 mg y a las 12 h 2.ª dosis: 500 mg (Dosis total: 1.500 mg)	Comprimidos de 250 mg	Medicamento extranjero
Primaquina (Primaquina®)	0,3 mg/kg/día 0,6 mg/kg/día si procede del Sudeste Asiático, una vez al día, 14 días	30 mg base/día durante 14 días Si existe déficit de 6GPDH se puede usar 45 mg/sem, 8 semanas	Comprimidos 7,5 mg	Medicamento extranjero
Sulfato de quinina (Quinine sulphate®)	10 mg/kg cada 8 h, 7 días (si procede del Sudeste Asiático) o 3 días (si de África o Sudamérica)	600 mg/8 h	Comprimidos 300 mg	Medicamento extranjero

ILE: indicación legalmente establecida.

Se relaciona con *P. falciparum*, aunque si el niño está grave, el tratamiento es independiente de la especie y debe ser parenteral, siempre en una unidad de cuidados intensivos y lo más precoz posible con alguno de las siguientes opciones:

1. *Gluconato de quinina+clindamicina o doxiciclina (dependiendo de la edad):*

– *Gluconato de quinina (Quinimax®)* (se presenta en solución inyectable, que contiene quinina y quinidina, aunque la dosis se calcula utilizando solo la quinina). Contiene 250 mg de quinina sal/2 ml. Dosis de carga: 20 mg sal/kg mediante administración IV durante 4 h, diluida en

suero glucosado al 10%; seguido de 10 mg sal/kg diluido en suero glucosado al 10% a pasar en 2-4 h cada 8 h (adultos: 600 mg/8 h, dosis máxima 1.800 mg/día). Se deberá tratar de pasar a vía oral lo antes posible. Si se mantiene el tratamiento con quinina IV más de 48 h, reducir la dosis a 10 mg sal/12 h. Debe monitorizarse para vigilar hipoglucemia y signos de cardiotoxicidad. Al tercer día de tratamiento pueden aparecer mareos, temblores y alteraciones en la audición (cinchonismo).

Se recomienda asociar al tratamiento con quinina en pacientes mayores de 8 años, tratamiento parenteral con *doxiciclina* (en niños con menos de 45 kg: 2 mg/kg IV cada 12 h y en niños con más de 45 kg: 100 mg IV cada 12 h) o

clindamicina en los menores de 8 años: 10 mg/kg IV dosis ataque seguido de 5 mg/kg IV cada 8 h.

Cuando la parasitación es inferior al 1% y el paciente puede tomar medicación por vía oral, completar el tratamiento hasta 7 días con quinina oral y clindamicina o doxiciclina por vía oral a las dosis descritas en el apartado anterior.

No se administrará la dosis de carga de quinina si en las 12 h previas el paciente ha recibido quinina, quinidina o mefloquina.

Los fármacos antipalúdicos se resumen en la [tabla 3](#).

2. *Artesunato (Artesunat®)*: dosis inicial de 2,4 mg/kg, que se repite a las 12 y a las 24 h, continuando cada 24 h durante 5-7 días. Mínimo 24 h vía parenteral antes de pasar a tratamiento oral, momento en que debe asociarse otro fármaco antipalúdico, como clindamicina, doxiciclina o amodiaquina. Recientemente, se ha publicado en la revista *Lancet*¹⁰ el estudio Aquamat, un ensayo clínico abierto y aleatorizado en niños africanos, realizado en 11 centros en nueve países africanos que demuestra que artesunato IV es más eficaz que quinina IV en el tratamiento de malaria grave, consiguiendo una reducción superior en la mortalidad infantil, motivo por el cual se recomienda como primera opción terapéutica en caso de malaria grave en todo el mundo¹¹.

Tras el inicio del tratamiento antipalúdico, se aconseja control de parasitemia cada 6-12 h el primer día y, posteriormente, cada 24 h.

Tratamiento de las complicaciones de la malaria^{7,9}

Tratamiento hematológico

Se recomienda valorar, dependiendo de cada paciente, las siguientes opciones:

- *Transfusión sanguínea*: aunque no existe consenso, se suele aconsejar si la hemoglobina (Hb) es inferior a 5 mg/dl (algunos autores recomiendan transfusión si la Hb desciende por debajo de 7 mg/dl, sobre todo en caso de anemia aguda en viajeros), valorando la repercusión de la anemia a nivel respiratorio y hemodinámico y teniendo en cuenta que la anemia crónica puede ser muy bien tolerada y que puede recuperarse tras la quimioterapia anti-malárica. En países de baja renta se aconseja restringir la transfusión de hemoderivados dada la alta prevalencia de virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C.
- *Transfusión de plaquetas*: se debe transfundir según los criterios habituales, teniendo en cuenta que la trombopenia se recupera tras 24-48 h de inicio de tratamiento.
- *Exanguinotransfusión (ET)*: no existe consenso en la bibliografía internacional aunque dependerá del estado clínico del paciente. La OMS aconseja realizar ET en caso de parasitemias elevadas y persistentes (superiores a 20%) en un paciente sintomático o asintomático, en el que se ha iniciado en las 24 h previas quimioterapia antipalúdica correcta sin objetivar mejoría. Se aconseja monitorizar la parasitemia cada 6 h.

Tratamiento de malaria cerebral

- *Tratamiento anticomitial: fenobarbital* (10-20 mg/kg dosis inicial, máx.: 40 mgr/kg/IV). No es útil como profilaxis; es recomendable el uso de antiepilépticos de manejo habitual (ácido valproico a 20 mg/kg en dosis inicial).
- *Tratamiento de hipertensión intracraneal*: se aconseja monitorización de la presión intracraneal si el paciente presenta signos de esta, así como las medidas habituales antiedema, como el uso de manitol. No se recomiendan corticoides.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Tropicales de la Sociedad de Infectología Pediátrica (SEIP) son:

D. Blázquez Gamero (Hospital 12 de Octubre); C. Calvo Rey (Hospital Severo Ochoa); M.J. Cilleruelo Ortega (Hospital de Majadahonda); M. Taída García Ascaso (Hospital de Majadahonda); S. Guillén Martín (Hospital de Getafe), M. Espiau (Hospital Vall'Hebron); M.J. Mellado Peña (Hospital Carlos III); R. Piñeiro Pérez (Hospital de Majadahonda); E. Núñez Cuadro (Hospital Carlos Haya); L.M. Prieto Tato (Hospital de Getafe); P. Rojo Conejo (Hospital 12 de Octubre); M. Rivera Cuello (Hospital Carlos Haya); A. Medina Campos (Hospital de La Axarquia de Vélez-Málaga), L. Martínez Campistol (Hospital de la Inmaculada de Huera Overa); A. Martín Nalda (Hospital Vall'Hebron) y A. Díaz Conrado (Hospital de Nens).

Bibliografía

1. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Casos notificados por comunidades autónomas. España 2009. Datos definitivos (11/11/2010). Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III [consultado 17 de Jun 2011]. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/EDO_series temporales/EDO2009
2. Cox-Singh J, Davis TEM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*. 2008;46:165-71.
3. López-Velez R, Arriola Pereda G. Malaria. Capítulo 54. En: Delgado Rubio A, editores. *Enfermedades infecciosas en pediatría*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España;2009. p. 511-8.
4. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77 6 Suppl:79.
5. Murray CK, Gasser Jr RA, Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:97-110.
6. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton C, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ*. 2005;331:337-43.
7. CDC. Guidelines about malaria. Centres for Disease Control and Prevention (CDC) 2012 [(consultado 17 Jun 2011)]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf>
8. Drugs for parasitic infections. Treatment Guidelines from the Medical Letter. 2007;5:e1-14.

9. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. 2010 [consultado 17 Jun 2011]. Disponible http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
10. Angulo González de Lara R, Medina Claros AF, García López Hortelano M. Malaria o paludismo. En: García López Hortelano M, Mellado Peña MJ, editores. Manual pediátrico de enfermedades tropicales. Madrid: Ed. Gráficas Onofre Alonso SL; 2010. p. 84–7.
11. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647–57.