Patología infecciosa importada I: Malaria

Milagros García López Hortelano, Marta Taida García Ascaso, María José Mellado Peña, Julian Villota Arrieta

Sº de Pediatría. Hospital Carlos III. MADRID

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Pediatría Tropical. Consejo al Niño Viajero y Vacunación Internacional. Hospital Carlos III. Madrid.

En los últimos años estamos viviendo en nuestro medio un aumento casi exponencial de la población inmigrante, de los niños procedentes de adopción internacional y de los viajeros a países tropicales y en vías de desarrollo. Por estos motivos es fundamental conocer la patología infecciosa importada, siendo la malaria o paludismo la enfermedad importada más importante, considerada como la 4ª causa de mortalidad infantil en el mundo después de la patología perinatal, las infecciones respiratorias y la diarrea.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos billones de personas viven en áreas endémicas de paludismo, lo que supone, según datos de la OMS, más de un millón de muertes al año, el 90% de los cuales son niños menores de cinco años, la mayoría de África subsahariana.

La malaria es endémica en más de 100 países, especialmente en América Central y del Sur, República Dominicana, Haití, África, Asia (India, Sureste asiático y Oriente Medio) y Pacífico Sur (Figura 1).

El paludismo se erradicó en nuestro país en 1964 y actualmente todos los casos de malaria que se declaran proceden de áreas endémicas; así en 2007 se comunicaron en España 323 casos de paludismo importado [1].

ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad producida por el parásito *Plasmodium* y transmitida por la picadura del mosquito *Anopheles* hembra. Se ha comunicado transmisión mediante transplantes de órganos, materno-fetal, transfusiones sanguíneas y pinchazos accidentales con la aguja de un infectado.

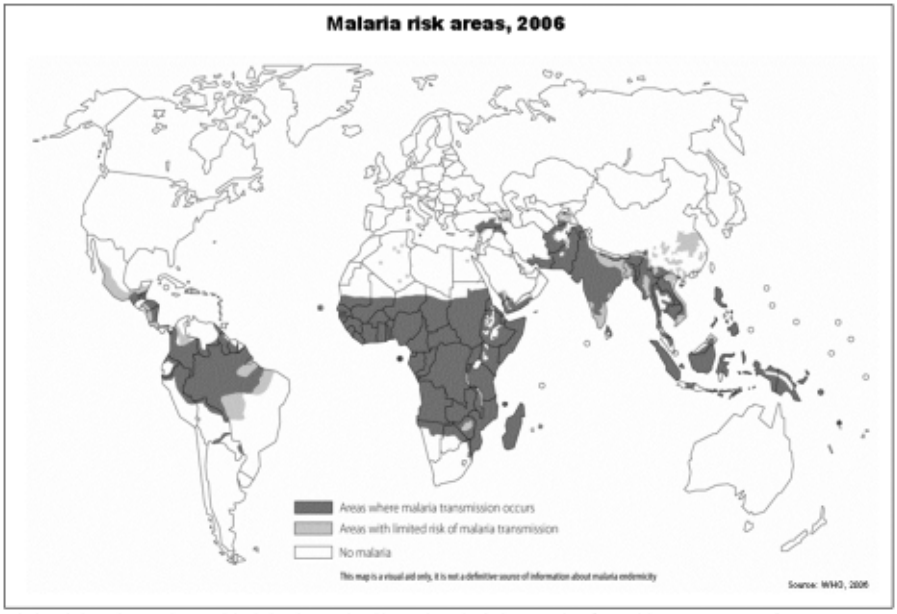
Tradicionalmente se han descrito cuatro formas de *Plasmodium* que afectan al hombre: *Plasmodium falciparum, vivax, ovale y malariae*. Recientemente se ha descubierto que el *Plasmodium knowlesi*, originario de los primates, puede infectar a humanos, especialmente en la zona de Malasia y Borneo [2].

El riesgo de transmisión es mayor al final de la estación de lluvias, en el ámbito rural y/o selvático disminuyendo mucho por encima de los 1500 metros de altitud.

CICLO BIOLÓGICO:

El ciclo del *Plasmodium* es complejo, precisa tanto del huésped humano como del mosquito vector. Tras la picadura del mosquito, se inoculan en el torrente sanguíneo esporozoitos que pasan al hígado, donde se multiplican, y en una o dos semanas se liberan a la circulación merozoitos que penetran en el hematíe y dan lugar a la forma en anillo (trofozoito, que identificamos en la extensión sanguínea para el diagnóstico); de este modo se produce la crisis palúdica. Algunos merozoitos pueden desarrollarse y convertir-

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/



The boundaries and names shown and 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.

World Health Organization

© WHO 2007. All rights reserved.

Figura 1. Distribución mundial de la malaria. OMS, 2007

se en gametocitos masculinos y femeninos, que completarán el ciclo al ser ingeridos por la hembra de *Anopheles* en cuyo estómago se fusionarán y darán lugar al cigoto, que pasará a la glándula salival y podrá ser inoculado de nuevo. En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* pueden quedar formas durmientes en el hígado (hipnozoitos) y con el tiempo pasar a la sangre y dar lugar a una nueva crisis.

CLÍNICA

El periodo de incubación depende de la especie de *Plasmodium: P. falciparum*: 10-12 días, *P. vivax* y *ovale*: 14 días y P. malariae: 28 días.

Los síntomas iniciales son inespecíficos: cefalea, náuseas, vómitos, mialgias y pueden desencadenarse por un foco infeccioso. Posteriormente aparece la clínica clásica de crisis palúdica con fiebre elevada (habitualmente superior a 39º C) que suele acompañarse de escalofríos, cefalea, y en los niños, con frecuencia síntomas digestivos o foco ORL. En niños semi-inmunes, procedentes de un área endémica para malaria, la fiebre no siempre está presente. En la exploración física suele encontrarse palidez de piel y mucosas, esplenomegalia y en ocasiones hepatomegalia. De manera más específica, cada tipo de Plasmodium puede presentar una sintomatología más característica [3]:

1. ***P. falciparum***: es la especie que produce enfermedad más grave y con mayor morbimortalidad. Se asocia a complicaciones, como se describe más adelante.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

2. ***P. vivax* y *ovale***: cuadro de fiebre más leve, que con frecuencia se acompaña de hiperesplenismo. Se relaciona con recaídas hasta 3-5 años tras la infección primaria (por presencia de hipnozoitos hepáticos).

3. ***P. malariae***: en relación con parasitemia asintomática crónica.

4. ***P. knowlesi***: clínica similar a *P. falciparum* con elevada mortalidad y elevada parasitemia. Puede producir insuficiencia hepatorrenal severa [2].

MALARIA COMPLICADA (Tabla I)

Relacionada con *P. falciparum* y ocasionalmente *P. vivax*[4].Puede presentarse como:

– **Disminución del nivel de conciencia (cualquier grado)**: cuadro grave, producido por *P. falciparum*, con alta mortalidad, fiebre elevada, y, con frecuencia convulsiones, obnubilación y coma. El liquido cefalorraquídeo es normal (puede haber aumento de presión y proteinirraquia)

– **Convulsiones**

– **Anemia severa** (si la hemoglobina (Hb) es <5gr/l y el hematocrito (Hto) es menor de 15%): es la complicación más frecuente en niños en áreas endémicas, tiene alta mortalidad.

– **Hipoglucemia** (grave si es <40mg/dl): en relación al consumo de glucosa periférica por el parásito. Puede producir obnubilación, confundirse con malaria cerebral o relacionarse con el tratamiento con quinina intravenosa.

– **Insuficiencia respiratoria:**

a) Edema agudo de pulmón, más frecuente en niños, responde a diuréticos.

Tabla I. Criterios de gravedad en malaria infantil[4]

- Disminución de la conciencia y/o coma
- Convulsiones de repetición: > 2 episodios al día
- Distress respiratorio
- Hemorragias espontáneas
- Hiperparasitemia: >5% en no inmunes y >20% en semiinmunes
- Anemia severa: Hb <5gr/dl, Hto < 15%
- Hipoglucemia: < 40mg/dl
- Acidosis: pH < 7,35, bicarbonato < 5mEq/L
- Fallo renal: Diuresis menor de 0,5 ml/kg/hora, Creatinina mayor de 1.5 g/dL
- Ictericia (indicador de fallo hepático): Bilirrubina sérica > 3 mg/dl
- Shock y fallo multiorgánico (hipotensión, hipoperfusión).
- Hemoglobunuria

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

b) Insuficiencia respiratoria, por aumento de la permeabilidad vascular pulmonar: más frecuente en niños mayores y adultos. Suele precisar ventilación mecánica.

– **Parasitemia severa** (> 5%) indica mal pronóstico.

– **Acidosis metabólica grave**: (pH < 7,35 y/o bicarbonato< 15mmol/L).

– **Fracaso renal agudo**: raro en niños.

– **Shock**: multifactorial, puede acompañarse de sepsis por sobreinfección. Se debe tratar empíricamente con antibióticos hasta tener resultados.

– **Coagulación intravascular diseminada y rotura esplénica.**

DIAGNÓSTICO

1. **Sospecha clínico-epidemiológica**: Esta enfermedad es una de las principales causas de muerte infantil en el mundo tropical por lo que sigue vigente la máxima de "Todo niño con fiebre procedente de un país tropical tiene una malaria hasta que no se demuestre lo contrario".

2. **Analítica**: hemograma (anemia hemolítica, trombopenia), bioquímica con función renal y hepática (elevación de LDH y bilirrubina indirecta), Proteína C Reactiva, sistemático de orina (hemoglobinuria y hematuria).

3. Confirmación parasitológica:

3.1. *Gota gruesa /frotis sanguíneo*: visualiza los parásitos (trofozoitos, esquizontes o gametos) e identifica la especie y el grado de parasitemia. Si el resultado es negativo y se mantiene la sospecha clínica, debe repetirse a las 12-24 horas, mejor durante el pico febril. Si esta técnica no se encuentra disponible, hay que derivar al niño a un centro especializado.

3.2. *Técnicas inmunocromáticas (test ICT, Optimal)*: Son test rápidos que detectan antígenos de *P falciparum* y *P vivax* en sangre. Son sencillos de realizar, no necesitan microscopio y tienen alta sensibilidad y especificidad cuando la parasitemia es alta, pero pueden dar falso negativo si esta es mínima.

3.3 *Detección genómica por PCR*: indicada ante parasitemias muy bajas, cuando la gota gruesa es falsamente negativa y ante la sospecha de parasitemia mixta. Sólo en centros especializados.

TRATAMIENTO:

Se debe realizar siempre con el niño ingresado para poder controlar tanto la evolución clínica como la tolerancia y la respuesta al tratamiento. A la hora de decidir es importante conocer qué tipo de Plasmodium es el implicado y la zona de procedencia del niño para valorar la resistencia a antipalúdicos. Así mismo, se debe evaluar el estado clínico del paciente y los criterios de gravedad (Tabla 1)[4]. Se recomienda realizar un ECG para el control de las alteraciones de la conducción si se administran determinados fármacos antipalúdicos como quinina, cloroquina o mefloquina.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

1. MALARIA NO COMPLICADA [3, 5, 6]

No cumple ningún criterio de la tabla I.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

I.1. *Plasmodium falciparum, vivax, ovale* y *malariae* **procedente de un área sensible a cloroquina** (América Central y la mayoría de los países del Oriente Medio)se trata con:

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

I.2. *Plasmodium vivax, ovale* (Cualquier región): Añadir después del tratamiento con **Cloroquina**, para erradicar los hipnozoitos que permanecen quiescentes en el hígado y por lo tanto evitar recaídas:

Primaquina (Primaquina®): dosis: 0,3 mg/kg en dosis única diaria, durante 14 días (en cepas procedentes del sudeste asiático, 0,6mg/kg (dosis máxima 15 mg) durante 14 – 30 días). Solicitar a través de medicamentos extranjeros. Previamente realizar niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PH), y si existe déficit total, no utilizar primaquina por el riesgo de hemólisis. Si el déficit 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). Siempre en centros especializados.

I.3. *Plasmodium falciparum, P knowlesi* **o no identificado procedente de una zona resistente a Cloroquina o desconocida** (Todas las regiones salvo América Central y los países del Oriente Medio con resistencia: Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen):

En la actualidad, 2 pautas igualmente aceptadas:

a) **Atovaquona/proguanil (Malarone®)**: Comprimido pediátrico con 62,5 mg de atovacuona y 25mg de proguanil. Comprimido adulto con 250 mg atovacuona/100mg proguanil.

En dosis oral, única y diaria durante 3 días consecutivos. Dosis en niños de 5 – 8 kg: 2 comprimidos pediátricos/día, en 9 – 11 kg: 3 comprimidos pediátricos/día, en 11 – 20 kg: 1 comprimido adulto/día, en 21 – 30 kg: 2 comprimidos adulto/día, en 31 – 40 kg: 3 comprimidos adulto/ día y en > 40 kg: 4 comprimidos adulto/ día.

En los menores de 5 kg no esta indicado el tratamiento con atovacuona-proguanil.

b) Clorhidrato de Quinina (Lafran®) Comprimidos de 500mg sal (corresponde a 449,50mg de quinina/base). **Sulfato de Quinina (Quinimax®)** Comprimidos de 650mg sal. Para el tratamiento oral con quinina puede utilizarse cualquiera de estas sales, ya que contienen aproximadamente la misma cantidad de quinina.

Dosis: 8mg base/kg (corresponde a 10mg sal/kg) cada 8h (24mg base/kg/día o 30mg sal/kg/día) durante 5 - 7 días, vía oral. Dosis máxima (adultos): 650mg sal.

En malaria adquirida en el Sudeste Asiático, el tratamiento con Quinina debe completarse durante 7 días. Si el niño procede de África o Sudamérica, se debe mantener al menos durante 3 – 5 días. Solicitar por medicamentos extranjeros.

Añadir al tratamiento con quinina en los niños mayores de 8 años:

Doxiciclina: dosis 2 mg/kg/día, repartido cada 12 horas, 7 días, vía oral (no puede

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

utilizarse en los menores de esta edad ya que causa decoloración del esmalte dental).

En los menores de 8 años, añadir a la pauta con quinina:

Clindamicina: dosis: 20 mg/kg/día, repartido cada 8h, 7 días, vía oral.

Indistintamente puede utilizarse la pauta de **Quinina asociado a clindamicina** o a **doxiciclina**, dependiendo de la edad del niño.

Como alternativa puede emplearse:

Mefloquina (Lariam®): dosis 15 mg sal/kg en primera dosis, seguido de 10 mg sal/kg a las 12 horas, vía oral. Dosis máxima: 1.000mg sal (adultos) seguido de 500mg a las 12 horas. No recomendado en menores de 5 Kg. Debe evitarse siempre que sea posible, ya que existe riesgo aumentado de efectos secundarios psiquiatricos en aquellos con peso inferior a 45Kg. Solicitar por medicamentos extranjeros.

El tratamiento con Mefloquina no está recomendado en pacientes procedentes del Sudeste Asiático, ya que se han comunicado resistencias.

Artemeter – lumefantrina (Coartem®): Comprimidos con 20mg de artemeter y 120mg de lumefantrina. La pauta consiste en 6 dosis durante 3 días, repartidas a las cero y ocho horas del primer día y luego cada 12 horas el segundo y tercer día (0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas). La dosis varía según el peso del niño: entre 5 – 14 kg: 1 comprimido cada dosis, entre 15 – 24Kg: 2 comprimidos cada dosis, 25 – 34Kg: 3 comprimidos cada dosis y en mayores de 35Kg: 4 comprimidos por dosis (24 comprimidos el tratamiento completo). Actualmente no esta comercializado en España y tampoco puede solicitarse a través de medicamentos extranjeros.

I.3. *Plasmodium vivax* ***procedente de una zona resistente a Cloroquina*** (Papúa Nueva Guinea e Indonesia):

Mefloquina (Lariam®): dosis 15 mg sal/kg en primera dosis, seguido de 10 mg sal/kg a las 12 horas, vía oral. Dosis máxima: 1.000mg sal (adultos) seguido de 500mg a las 12 horas. No recomendado en menores de 5 Kg. Solicitar por medicamentos extranjeros.

También puede utilizarse:

Atovaquona/proguanil (Malarone®) a la misma dosis y con la misma pauta descrita en el apartado anterior.

Como alternativa, puede emplearse **quinina + clindamicina** en los menores de 8 años o **quinina + doxiciclina** en los mayores a las dosis ya descritas.

Recordar siempre que se completará el tratamiento realizando cura radical con primaquina, siempre después de descartar déficit de G6PD.

2. MALARIA COMPLICADA GRAVE (Cumple algún criterio de la tabla1) [3, 4, 5,6]

Se relaciona con *P. falciparum*, aunque si el niño esta 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:

– **Gluconato de Quinina (Quinimax®) o Formiato de Quinina (Quiniforme®)**

Dosis de carga: 20mg sal/kg mediante administración intravenosa durante 4 horas di-

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

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

Asociar a Quinina, tratamiento parenteral con **Doxiciclina** (en niño < 45 kgs: 2 mg/kg IV cada 12 horas y en niño ≥ 45 kgs: 100 mg IV cada 12 horas) o **Clindamicina**: 10 mg/kg IV dosis ataque seguido de 5 mg/kg IV cada 8 horas.

Cuando la ,combinación con otro fármaco antipalúdico, como mefloquina.

Otros aspectos a tener en cuenta en el tratamiento de malaria grave complicada son:

- Monitorizar tensión arterial y realizar ECG por el riesgo de arritmias.
- Monitorizar glucemia, ya que puede aparecer hipoglucemia secundaria a la propia malaria o al tratamiento con quinina.
- Valorar exanguinotransfusión si parasitación >10% o complicaciones como edema cerebral, edema pulmonar o fallo renal [4].

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con los antipalúdicos descritos se resumen en la tabla II.

Tabla II. Efectos secundarios más frecuentes de fármacos antipalúdicos

Cloroquina	Gastrointestinales, cefalea, convulsiones, prurito Alteración de la visión: retinopatía (dosis altas) Exacerba la psoriasis
Primaquina	Gastrointestinales, leucopenia, metahemoglobinemia Anemia hemolítica si déficit de G6PdH.
Atovacuona/proguanil	Gastrointestinales, cefalea, insomnio, rash Contraindicado en insuficiencia renal
Quinina	Cinchonismo (a partir del 3º día de tratamiento): mareos, tínitus y alteración en la audición. Uso parenteral: hipoglucemia y toxicidad cardiaca.
Clindamicina	Gastrointestinales (diarrea por toxina de C *difficile*) Rash, Urticaria.
Doxiciclina	Gastrointestinales, esofagitis Fotosensibilidad. Candidiasis vaginal. Tinción del esmalte dental en los menores de 8 años
Mefloquina	Gastrointestinales, insomnio, vértigo Neuropsiquiatricos, convulsiones

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

PREVENCIÓN:

Los niños que nacen y viven en zonas endémicas son sometidos a infecciones continuas desde el nacimiento, consiguiendo una "semiinmunidad" alrededor de los 5 años de edad.

1. **No** existe **vacuna comercializada**.
2. **Medidas de prevención ante la picadura del mosquito**: evitar zonas de selva y acuíferos al amanecer y al anochecer, utilizar mosquiteras impregnadas con permetrina al 13.3%, llevar ropa clara que cubra completamente brazos y piernas, usar repelente para insectos con DEET (N,N-dietilmetatoluamida) hasta una concentración del 40% (no recomendado en niños menores de 2 meses) o picaridina al 10-12%.
3. **Quimioprofilaxis**: dependerá de la zona visitada y de la resistencia del *Plasmodium* en esa zona [7,8,9]:

   3.1. Áreas con *P. falciparum sensible a Cloroquina* (América Central y la mayoría de los países del Oriente Medio):

   – **Fosfato de Cloroquina** (Resochin®): 5 mg base/kg (8.3 mg sal/kg) en dosis única semanal, empezando 1 - 2 semanas antes del viaje, continuando durante el mismo y tras el regreso 4 semanas más. Dosis máxima 300 mg base.

   3.2. Áreas con *P. falciparum resistente a Cloroquina* puede utilizarse:

   – **Atavacuona/Proguanil** (en mayores de 5 kg de peso): **Malarone Pediátrico®** comprimido 62,5 mg atavacuona/25 mg proguanil. En dosis única diaria, mejor con alimento. Dosis según peso: de 5-8 kgs: comprimido pediátrico; de 8-10 kgs: comprimido pediátrico; 11-20 kgs: 1 comprimido pediátrico; de 21-30 kgs: 2 comprimidos pediátricos; 31-40 kgs: 3 comprimidos pediátricos; ≥ 40 kgs: 1 comprimido de adulto o 4 comprimidos pediátricos. Empezando 1 – 2 días antes del viaje, durante todo el viaje y una semana después. Máximo: 28 días de tratamiento (según ficha técnica en España)

   – **Mefloquina** (sólo en niños > 5Kg): **Lariam** ® tabletas de 250 mg de mefloquina base en Europa. Dosis: 5mg/Kg/dosis (dosis máxima 250mg) una vez a la semana, empezando 1 - 2 semanas antes del viaje, continuando durante el viaje y 4 semanas más al regreso.

   – **Doxiciclina** (solo en niños mayores de 8 años) Dosis: 1,5 mg/Kg/día (dosis máxima 100mg/día) comenzando 1 – 2 días antes del viaje, durante este y 4 semanas más al regreso.

   Ninguna pauta garantiza un 100% de protección. El fracaso no tiene por qué significar que hay resistencia al fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/EDO_series_temporales/EDO2007.pdf
2. Cox- Singh J, Davis TM, Lee KS et al: *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008;46(2):165-71.
3. López-Velez R, Arriola Pereda G et al. Malaria. Capitulo 54. En Delgado Rubio A, editores.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Enfermedades infecciosas en pediatría. Madrid: 2009. p.511-518.

4. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ et al. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. BMJ 2005;331;337-343.

5. Guidelines about Malaria. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). 2008. Disponible en URL http: // www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf

6. Drugs for Parasitic Infections. Treatment Guidelines from The Medical Letter. 2007; 5:e1-14.

7. Arguin P, Mali S. Malaria. Chapter 4: Prevention of Specific Infectious Diseases. Travelers´ Health: Yellow Book. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). 2008.Disponible en URL:http: // www.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-Diarrhea.aspx

8. Arnáez Solís J, García López-Hortelano M. Paludismo (profilaxis en niños viajeros) (v.1.1/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 27/12/2007; consultado el 12/12/2008. Disponible en http://infodoctor.org/gipi/

9. Infectious diseases of potential risk for travellers. International Travel and Health Book. World Health Organization. 2008: 53- 94

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/