

Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015

Documento elaborado por:
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES)
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Fecha del informe: julio 2015

Este informe ha sido elaborado por:

Berta Suárez, María José Sierra, Sara Gil¹, Amaya Sánchez¹, Sara Santos¹, Irene Morales¹, Fernando Simón y Carmen Amela.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

¹ Técnico Superior de apoyo, contratada por Tragsatec a través de encomienda del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Javier Lucientes

Departamento de Patología Animal (Sanidad Animal).
Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza.

Ricardo Molina

Unidad de Entomología Médica.
Servicio de parasitología
Centro Nacional de Microbiología. ISCIII
Ministerio de Economía y Competitividad

JUSTIFICACIÓN

La erradicación del paludismo autóctono en España, fue declarada por la Organización Mundial de la Salud en 1964.

La situación actual en nuestro país se define como “*anofelismo sin paludismo*” con presencia de vectores potenciales transmisores del parásito causante de la enfermedad y llegada de viajeros procedentes de áreas donde la infección es endémica.

En los últimos años se han detectado casos esporádicos y brotes de transmisión autóctona de paludismo en varios países de la Unión Europea. En España en los años 2010 y en 2014 se ha detectado un caso de malaria cada año, en personas sin antecedente de viaje a zona endémica. El vector *Anopheles atroparvus* se encontró en las proximidades del primer caso. Todos los años se notifican entre 400 y 600 casos importados.

Estos últimos acontecimientos han hecho pertinente realizar una actualización de la situación del paludismo en nuestro país y una evaluación del riesgo de transmisión autóctona, que apoye la toma de decisiones de salud pública encaminadas a la prevención y el control de la enfermedad.

INDICE

RESUMEN

A. IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD

1. EL PARÁSITO
2. EL CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO
3. EL VECTOR
4. LA ENFERMEDAD EN HUMANOS
5. EPIDEMIOLOGÍA DEL PALUDISMO
 - 5.1 SITUACIÓN MUNDIAL Y EUROPEA
 - 5.1 SITUACIÓN EN ESPAÑA

B. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA

1. FACTORES CONDICIONANTES DE LA TRANSMISIÓN
 - 1.1. PRESENCIA Y CARACTERÍSTICA DEL VECTOR
 - 1.2. PRESENCIA Y CARACTERÍSTICA DEL HOSPEDADOR
 - 1.3. CIRCULACIÓN PARÁSITO
2. VULNERABILIDAD
3. IMPACTO

C. CONCLUSIONES

D. RECOMENDACIONES

RESUMEN

El paludismo o malaria es una enfermedad parasitaria endémica en 97 países del mundo. El vector obligado del parásito es un díptero del género *Anopheles*, de los que en Europa se han identificado 19 especies. Cuatro especies del género *Plasmodium* -parásito causante del paludismo- son las que mayoritariamente infectan a seres humanos: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*. De éstos, el *Plasmodium falciparum* es el único capaz de causar formas graves.

Los programas de lucha antipalúdica desarrollados en la segunda mitad del siglo XX obtuvieron gran éxito, de forma que hoy los casos que se notifican de paludismo son mayoritariamente importados. En España, esta enfermedad se eliminó en 1964, y desde entonces se han detectado varios casos de paludismo inducido (paludismo adquirido por medios artificiales como transfusión sanguínea, trasplante de órganos, jeringas contaminadas, etc.) y dos casos de transmisión autóctona; un caso en 2010 y otro en 2014 en personas sin antecedente de viaje a zona endémica; el primer caso residía en una zona donde el vector *Anopheles atroparvus* estaba presente. Anualmente se notifican entre 400 y 600 casos importados.

El vector está ampliamente distribuido por la geografía española, y la situación actual en España se define de “anofelismo sin paludismo”.

La transmisión de la infección sigue teniendo lugar en numerosos países, según la OMS en el año 2013 había 97 países y territorios en los que la malaria seguía siendo endémica. La globalización ha aumentado la rapidez y el volumen de población y mercancías que se mueven por el mundo. Estos movimientos aumentan la probabilidad de que tanto parásitos como nuevos vectores lleguen a países libres de la enfermedad.

En años recientes se han detectado casos esporádicos y brotes de transmisión local en varios países de nuestro entorno, por ello con el objetivo de dar una respuesta de salud pública adecuada a estas situaciones, se considera pertinente realizar una actualización de la evaluación del riesgo de transmisión autóctona de paludismo en España realizada en el año 2010.

La población española es mayoritariamente susceptible a la infección por paludismo. Por otro lado, en nuestro medio se dan las condiciones medioambientales favorables para la cría, desarrollo y permanencia del vector, así como las condiciones climáticas para el desarrollo del parásito infectante. El vector principal de la transmisión de la infección en España es *Anopheles atroparvus*, este vector sigue estando ampliamente distribuido por la geografía española.

La transmisión del paludismo requiere el encuentro de una persona con parasitemia y un vector competente (*An. atroparvus* en España). El vector está presente fundamentalmente en zonas rurales durante los meses de verano por lo que, se puede decir que el riesgo de que se produzca una transmisión local es bajo y limitado a estos meses. Por otro lado, el impacto en la salud humana en términos de morbi-mortalidad también sería bajo dado que el parásito potencialmente transmisible en nuestro medio (*Plasmodium vivax*) no genera formas graves de paludismo y que el sistema nacional de salud dispone de los instrumentos apropiados para la detección, diagnóstico, manejo y tratamiento de los casos.

Las recomendaciones principales de esta evaluación están orientadas a la detección temprana de los casos importados/inducidos/autóctonos de paludismo mediante el diagnóstico, y manejo de los casos de infección por parte de los profesionales sanitarios y la investigación epidemiológica para evitar transmisiones secundarias.

A. IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD

1. EL PARÁSITO

El parásito causante del paludismo pertenece al género *Plasmodium*. Existen más de 100 especies de *Plasmodium* que pueden infectar especies animales, pero sólo 4 infectan mayoritariamente a los humanos en condiciones normales: *falciparum*, *vivax*, *ovale* y *malariae*. Los dos primeros causan la mayoría de infecciones en el mundo.

P. falciparum es la única especie que causa paludismo grave, potencialmente mortal. Se estima que es responsable de entre 367.000 y 755.000 de muertes anuales en el mundo. Se encuentra en áreas tropicales y subtropicales. La gravedad se asocia a su capacidad de unirse al endotelio vascular durante el estadio sanguíneo de la infección e invadir cualquier órgano, incluido el cerebro, cuya afectación puede ser mortal.

P. vivax, se encuentra principalmente en Asia, Latinoamérica, y algunas zonas de África. Debido a la densidad de población en estas zonas, especialmente en Asia, es probablemente el más prevalente. Causa muertes excepcionalmente, sin embargo, puede causar síntomas incapacitantes y contribuye sustancialmente a la carga mundial de la enfermedad.

P. ovale se encuentra mayoritariamente en África (especialmente A. Occidental) e islas de Pacífico Occidental. Es biológica y morfológicamente similar a *P. vivax*.

P. vivax y *P. ovale* cursan con un periodo de latencia en hígado que les permite reactivarse varios meses e incluso años tras la picadura infectante del mosquito.

P. malariae, con distribución mundial, es el único que tiene un ciclo “cuartano” (de 3 días) frente a las anteriores que tienen un ciclo “terciano” (de 2 días). Produce infecciones largas y duraderas que, a menos que se traten, pueden persistir como asintomáticas en el hospedador humano durante años e incluso la vida entera (1).

Recientemente se ha descrito *P. knowlesi*, un parásito causante de malaria en el Sudeste asiático y cuyo diagnóstico puede enmascarse como consecuencia de que las formas sanguíneas precoces son morfológicamente similares a las de *P. falciparum* y las formas maduras y gametocitos son similares a las formas ocasionadas por *P. malariae*. Se han documentado casos humanos en Borneo, Tailandia y Myanmar (2).

2. CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO

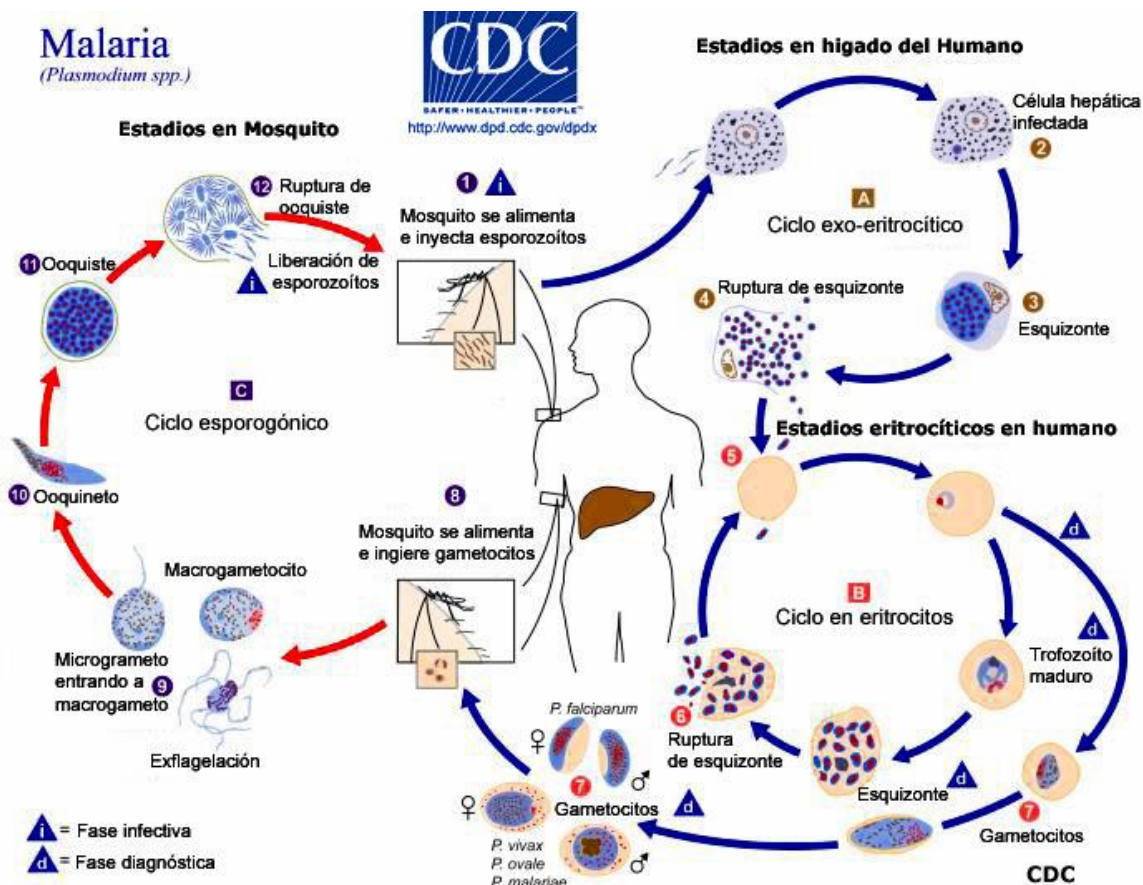
El reservorio más importante de la malaria es el hombre. La infección en el hombre por el plasmodio comienza con la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* que inocula al hombre los esporozoitos, formas móviles del parásito que acceden rápidamente al torrente sanguíneo, y desde ahí al hígado, donde invaden los hepatocitos. El estadio asintomático hepático de la infección dura aproximadamente 6 días, en los que cada esporozoito da lugar a miles de merozoitos que posteriormente invaden y se desarrollan en los eritrocitos.

El estadio sanguíneo de la infección incluye formas asexuales del parásito que da lugar a repetidos ciclos de multiplicación y formas sexuales, llamadas gametocitos, que van a ser ingeridas por los mosquitos para continuar su desarrollo.

Las formas asexuales son patógenas y los individuos infectados pueden presentar diversas secuelas por la afectación de diferentes órganos. El estadio sexual del parásito no es patogénico pero sí es transmisible al vector *Anopheles*. Una vez en el estómago del mosquito tiene lugar la reproducción sexual que da lugar a los esporozoitos (3).

El mosquito se convierte en infeccioso tras la ingesta de sangre aproximadamente 1-2 semanas después de haber ingerido los gametocitos, periodo de tiempo que está muy influido por la temperatura externa (4,5). El desarrollo de *P. vivax* dentro del mosquito puede ocurrir a una temperatura ambiental más baja que la requerida para el desarrollo de *P. falciparum*, lo cual podría explicar la preponderancia de *P. vivax* fuera de regiones tropicales y subtropicales (Fig. 1) (6).

Fig. 1: Ciclo biológico del paludismo.

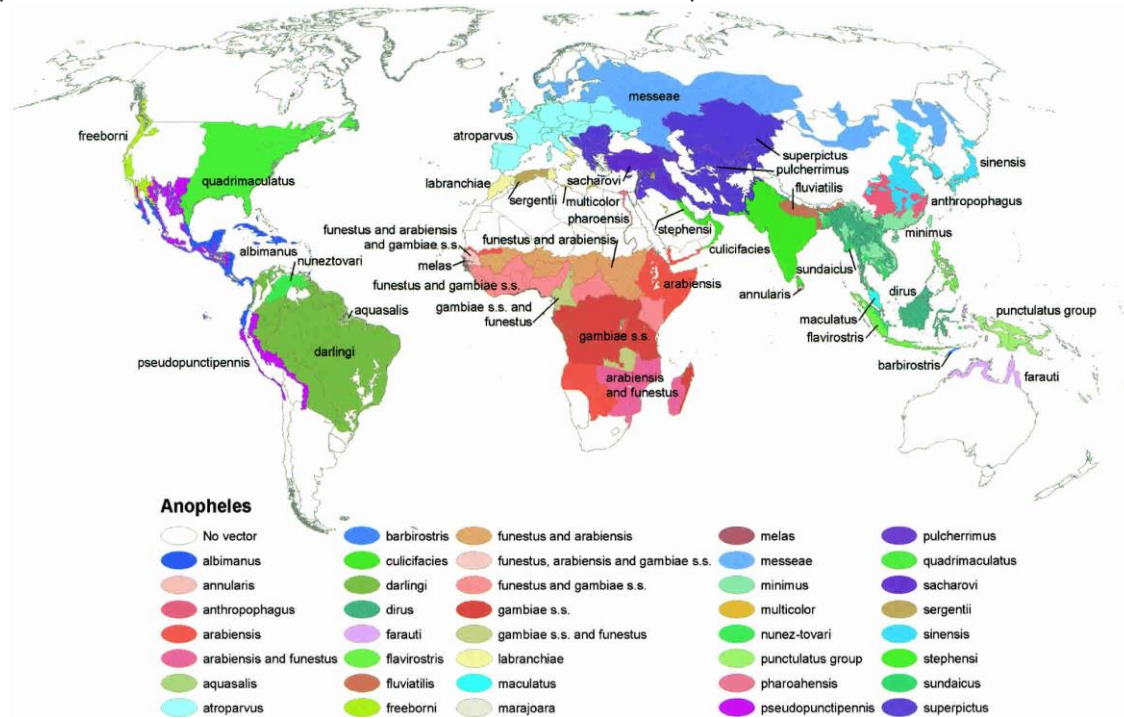


Fuente: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/>

3. EL VECTOR

El vector implicado en la transmisión de los parásitos del género *Plasmodium* es un díptero de la familia Culicidae y del género *Anopheles*. De las alrededor de 500 especies conocidas del género *Anopheles*, sólo unas 40 de ellas son importantes vectores de la malaria y presentan una amplia distribución mundial (mapa 1) (7,8).

Mapa 1: Distribución mundial de los vectores dominantes del paludismo



Fuente: Kiszewski A et al, A global index representing the stability of malaria transmission 2004

En Europa se han identificado 19 especies de anofelinos, cada una con una biología y ecología determinada, dependiendo del área de procedencia, lo que condiciona su papel como vectores.

A comienzos del siglo XIX la malaria empezó a desaparecer del norte y occidente de Europa como consecuencia de los cambios socioeconómicos y de las modificaciones en la actividad agrícola. En España, la malaria fue endémica durante la primera mitad del siglo XX. Las campañas de control de la enfermedad llevadas a cabo en toda Europa consiguieron la erradicación de la enfermedad pero no del vector y así, en la actualidad, los vectores capaces de transmitir la malaria, están presentes en la mayoría de países europeos, entre ellos España (9).

Las 15 especies de anophelinos citadas en España se agrupan según su importancia como vectores de paludismo en:

- Vectores primarios: *An. atroparvus*, *An. labranchiae* (especie actualmente desaparecida de España), *An. claviger*, *An. sergentii* y *An. superpictus*.
- Vectores secundarios: *An. maculipennis*, *An. subalpinus*, *An. cinereus* y *An. multicolor*.
- Vectores ocasionales: *An. algeriensis*, *An. hyrcanus*, *An. melanoon* y *An. plumbeus*.

En España, el principal vector potencial del paludismo es *An. atroparvus* (especie perteneciente al complejo *maculipennis*), seguido a gran distancia de *An. maculipennis*, *An. subalpinus*, *An. melanoon* (las tres también pertenecientes al complejo *maculipennis*), *An. claviger*, *An. hyrcanus*, *An. plumbeus*, *An. sergentii* (sólo en las Islas Canarias) y *An. superpictus* (en la península y en las Islas Canarias) (10,11).

Estos insectos sufren una metamorfosis completa en su ciclo biológico, que pasa por 4 estadios: huevo, larva, pupa y adulto. Los tres primeros son acuáticos y el último aéreo. La duración del ciclo varía dependiendo de la temperatura ambiental, desde 7 días a 31°C, siendo de 20 días a 20°C. En la fase adulta, la hembra puede actuar como vector pues es hematófaga. Las hembras pueden llegar a

vivir un mes o más en el laboratorio pero lo más probable es que no vivan más de 1-2 semanas en condiciones normales. En nuestras latitudes, en el caso de *An. atroparvus* los adultos pueden entrar en letargo invernal. La primera puesta de huevos de las hembras sucede a los 4-5 días de vida del mosquito y las sucesivas cada 2-3 días coincidiendo con la necesidad de picar para alimentarse. Una vez que el mosquito es infectado permanece infectante toda la vida (12).

4. LA ENFERMEDAD EN HUMANOS

La naturaleza de la enfermedad clínica varía con la intensidad de la transmisión, ya que a mayor transmisión, aumenta el nivel de inmunidad adquirida en la población, afectando al perfil clínico.

El paroxismo palúdico constituye la característica clínica que define la enfermedad. Tras una fase de pródromos que pueden durar varias horas, el paroxismo se presenta con 3 fases típicas. La primera consiste en una fase fría o con escalofríos inicial, que dura de 15 minutos a varias horas, durante la que el paciente siente frío y presenta verdaderos escalofríos temblorosos; mientras que la segunda es una fase caliente que dura varias horas. Aquí la temperatura puede alcanzar los 40º o más con una diaforesis mínima y los riesgos acompañantes de convulsiones febriles y daño cerebral por hipertermia. En el curso de 2 a 6 horas el paciente entra en la tercera fase con sudores, diaforesis generalizada, resolución de la fiebre y marcada astenia, que por lo común da paso con rapidez al sueño (1).

Los síntomas de paludismo grave son acidosis metabólica, anemia grave, hipoglucemia y coma (paludismo cerebral) y, en adultos, insuficiencia renal aguda o edema pulmonar agudo. La mortalidad en esta fase es elevada, pudiendo llegar hasta el 15-20% de los casos que reciben tratamiento. La gravedad de la sintomatología depende de factores como la especie del parásito, la inmunidad adquirida del hospedador humano y la base genética (1).

En las zonas de transmisión estable o alta, la enfermedad clínica es rara en adolescentes y adultos aunque presenten parasitemia, y son los niños quienes están más expuestos al riesgo de padecer paludismo grave y morir. La inmunidad se reduce en la gestación y también puede perderse cuando las personas, al salir de la zona de transmisión, dejan de estar expuestas al parásito.

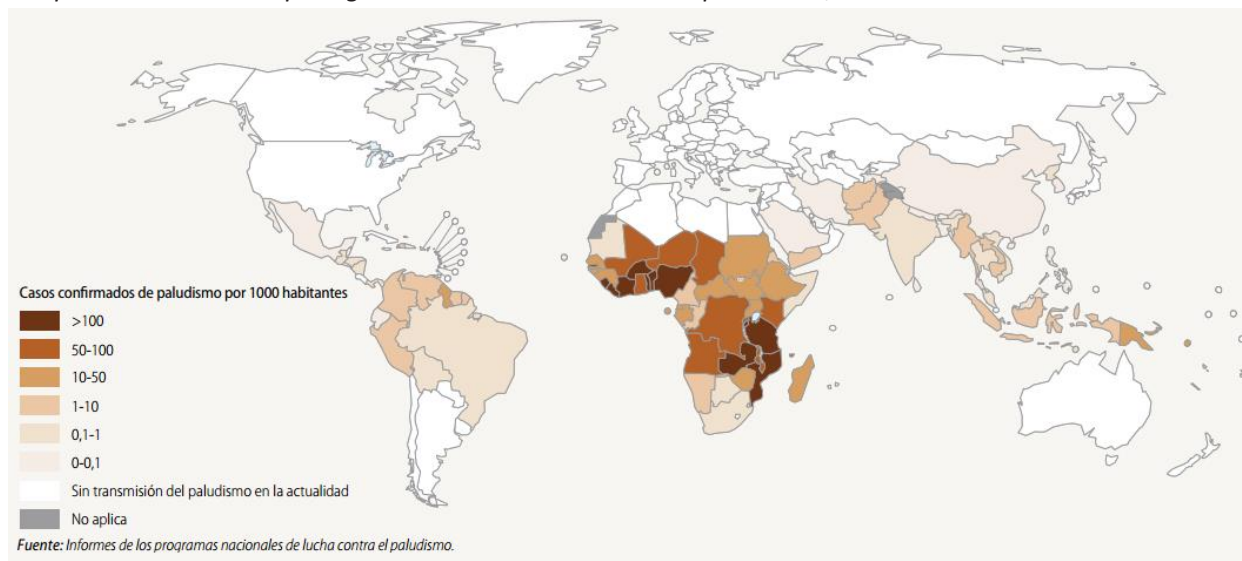
En las áreas donde la transmisión es inestable, la tasa de inoculación varía mucho entre las estaciones del año y entre los años. En estas áreas, la tasa de inoculación entomológica es muy baja (menor de 5/año o incluso menor de 1/año), y al reducir la exposición se pierde la memoria inmunológica, por lo que se puede observar la enfermedad clínica en personas de todas las edades. En estas áreas todos los grupos de edad están en situación de riesgo. En las áreas de transmisión inestable, cuando se incrementan las tasas de inoculación, se producen las epidemias con una elevada incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL MUNDIAL

5.1.SITUACIÓN MUNDIAL

En mayo de 2015 la 68ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó una Estrategia mundial contra el paludismo. La estrategia tiene por objeto reducir en un 40% la carga mundial de morbilidad para 2020, y en al menos un 90% de aquí a 2030. También tiene por objeto eliminar el paludismo en al menos 35 nuevos países de aquí a 2030 (13).

Mapa 2: Países en los que sigue habiendo transmisión del paludismo, 2013



Fuente: Informe Mundial sobre el Paludismo 2014. Organización Mundial de la Salud.

Entre 2000 y 2013, la tasa mundial de mortalidad estimada por paludismo cayó un 47%. Esta caída es atribuible al conjunto de intervenciones antipalúdicas recomendadas por la OMS –el control vectorial, la quimiopprofilaxis, las pruebas diagnósticas y el tratamiento. Estas medidas han demostrado ser costo-eficaces y eficientes. (14)

La OMS calcula que en 2013 el paludismo provocó la muerte de unas 584.000 personas. Aún quedan millones de personas sin poder acceder a la prevención y el tratamiento de la enfermedad y la mayoría de los casos y las defunciones continúan sin registrarse ni notificarse. (14)

Actualmente existe transmisión endémica de malaria en 97 países y territorios. Se estima que el 82% de los casos y el 90% de las muertes tienen lugar en África. Las muertes en niños menores de 5 años equivalen, según las estimaciones de la OMS, al 78% del total. En 2013 el 80% de los casos de malaria ocurrieron en 18 países, con la República Democrática del Congo y Nigeria aportando el 39% de los casos a nivel mundial y más del 80% de las muertes estimadas por malaria se concentran en tan solo 16 países. (14)

La nueva estrategia, cuya finalidad es reducir drásticamente esa cifra, ha sido elaborada en consulta con los países endémicos y con asociados, y proporciona un marco completo para que los países puedan desarrollar programas adaptados a sus necesidades y que respalden y aceleren los avances hacia la eliminación del paludismo. La estrategia se apoya en tres grandes elementos: lograr el acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo; acelerar los esfuerzos por eliminar el paludismo y alcanzar el estado libre de paludismo, e intensificar la vigilancia del paludismo (15).

5.2.SITUACIÓN EN LA REGIÓN EUROPEA DE LA OMS

La Región Europea de la OMS adoptó el compromiso de interrumpir la transmisión del paludismo y su eliminación en el año 2015. La Estrategia Regional para el control y eliminación de la malaria en la

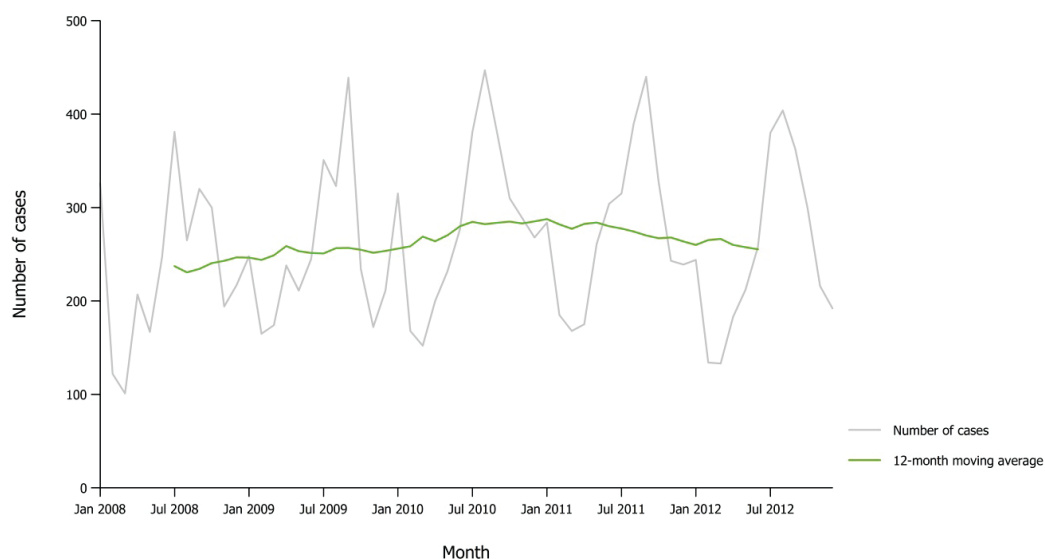
Región Europea 2006-2015 incluía medidas para prevenir el restablecimiento de la transmisión en las áreas de donde había sido eliminada (16).

Con esta estrategia el número de casos autóctonos notificados en la región Europea cayó de 90.712 en 1995 a sólo 37 casos en 2013 (casos notificados en Tayikistán, Turquía y Grecia). La oficina regional espera que, en 2015 todos los países consigan el certificado de “Libres de Paludismo” (17).

En la Unión Europea (UE) la casi totalidad de los casos de paludismo son importados y el número de casos notificados no muestra una tendencia clara (fig. 2). En el año 2012 fueron notificados 5.161 casos confirmados importados de malaria en 26 países de la UE/EEA (de los 27). El 85% de los casos son notificados por 5 países (Francia, Reino Unido, Alemania, España y Bélgica) y las tasas más altas de casos confirmados pertenecen a Reino Unido, Bélgica, Irlanda y Luxemburgo (18).

La tasa de incidencia en 2012 fue de 0,88/100.000 con un rango entre <0,05 en Hungría y Polonia y 2,19/100.000 en Reino Unido. En ese año, el grupo de edad más afectado fue el de 25-44 años. La estacionalidad de los casos que se puede ver reflejada en la gráfica se relaciona con los patrones de viajes internacionales a países de alta prevalencia de la enfermedad (18).

Fig. 2: Distribución del número de casos confirmados notificados por mes en la UE/EEA y tendencia. 2008-2012.



Fuente: ECDC Annual epidemiological report-Emerging and vector-borne diseases 2014.

Francia notificó en 2006 un caso confirmado por laboratorio de malaria autóctona por *P. vivax* en la Isla de Córcega. Era el primer caso notificado desde 1972 (19). En el mismo año se detectaron en el sur de Francia otros dos posibles casos de paludismo por *P. falciparum* sin antecedente de viaje a países endémicos para malaria. Ambos casos fueron catalogados como casos de transmisión autóctona (20). En Alemania, en 1997, se detectaron dos casos de malaria en dos niños (21) sin antecedentes de viaje a zona endémica y cuya infección tuvo lugar durante una estancia hospitalaria en el mismo hospital donde había estado hospitalizado un niño angoleño con infección crónica por *P. falciparum*. En el año 2007, también en Alemania, se notificó un caso de malaria por *P. falciparum* en una ciudadana que no tenía antecedente de viaje a un país con malaria endémica aunque, en este caso, la ruta de transmisión no pudo ser claramente establecida (22). También, en Italia, en 1997, una mujer residente en una zona rural sin antecedentes de viaje a áreas endémicas desarrolló infección por *P. vivax* que también fue catalogado como un caso de transmisión autóctona (23).

Aunque se han notificado casos aislados de transmisión autóctona como se acaba de describir, una **transmisión local sostenida** de paludismo sólo se ha descrito en Grecia. En este país en 2011 se detectaron 42 casos de malaria sin historia de viaje a países endémicos, lo que puso en evidencia la presencia de transmisión local de la infección, que ha continuado también en años posteriores. Las zonas afectadas en Grecia son áreas con historia de transmisión de malaria, con características medioambientales y epidemiológicas favorables para la transmisión de la enfermedad. Se trata de zonas agrícolas, cercanas a deltas de ríos o áreas predominantemente húmedas, con condiciones favorables para la presencia y reproducción del mosquito de la malaria a las que se asocia, además, la presencia de inmigrantes de países endémicos (24).

5.3. SITUACIÓN EN ESPAÑA

La OMS declaró que España se encontraba “libre de paludismo” en el año 1964, tras la puesta en marcha de programas que combinaban el tratamiento de pacientes afectados y las campañas de lucha antivectorial en áreas endémicas. No obstante, no se consiguieron eliminar las poblaciones de los principales vectores, por lo que en el momento actual nos encontramos en una situación de “anofelismo sin paludismo”. Desde su eliminación, se notifican, entre 400 y 600 casos anuales (25).

El último caso de paludismo autóctono en nuestro país databa de 1961 (26); en 1971 se notificó un brote con 53 casos, de los que 43 se habían producido por transfusión de sangre completa y 11 por plasmaféresis. En la década de los 80 se describieron varios brotes por compartir material de inyección contaminado (27).

En 1985 y 2001 se notificaron casos de paludismo por *P. falciparum* y *P. ovale* en Madrid y Alcalá de Henares respectivamente. En ninguno de los casos se pudo asociar su origen a otras personas infectadas en la zona, ni se encontraron anofelinos infectados. Por la proximidad geográfica de ambos casos al aeropuerto de Madrid, las investigaciones concluyeron que se había tratado de casos de paludismo de aeropuerto (28,29)

En 2007 se publicó un caso de paludismo en un varón de 30 años que había recibido un trasplante hepático procedente de un donante fallecido que había presentado un episodio de paludismo tres años antes (30); y en 2010 y 2011 se han notificado casos adquiridos en el ámbito hospitalario, en pacientes que durante su hospitalización coincidieron con personas con paludismo (25).

En el año 2010 las autoridades sanitarias de la comunidad autónoma de Aragón notificaron un caso de paludismo autóctono por *P. vivax* confirmado por laboratorio en una persona de 40 años sin antecedente de viaje a zona endémica y que no presentaba ningún otro factor de riesgo de infección por el plasmodio. El caso residía en una zona de la provincia de Huesca donde había sido identificado el vector *An. Atroparvus* en localidades cercanas. En las cercanías de la residencia del caso había explotaciones porcinas donde el caso estaba expuesto a picaduras de mosquitos frecuentemente. La investigación entomológica realizada en la zona encontró presencia de *plasmodium* en mosquitos estudiados (Javier Lucientes, comunicación personal). La transmisión relacionada con aeropuertos fue descartada debido a que la distancia al aeropuerto más cercano son 100 km y las últimas visitas a aeropuertos realizadas por el caso habían tenido lugar en 2008 y 2009 (31).

En 2014, la Comunidad Autónoma de Madrid notificó dos casos de paludismo. Un caso congénito en un recién nacido cuya madre había viajado recientemente a una zona endémica. La madre comenzó con síntomas una semana después del parto y, aunque el bebé estaba asintomático, en las pruebas de laboratorio se identificó *P. falciparum*. El otro caso fue un paludismo inducido (paludismo adquirido por medios artificiales como transfusión sanguínea, trasplante de órganos, jeringas contaminadas,

etc.) causado por *P. malariae* en un hombre de 52 años que había sido sometido a un trasplante renal y cuyo donante procedía de una zona endémica (32).

También en 2014, la Comunidad Autónoma de Navarra notificó un caso de paludismo en un paciente, no tenía antecedentes de viaje, ni hospitalización, aunque previamente se había diagnosticado en una localidad frecuentada por el paciente, un caso de paludismo por *P. vivax* en una persona que regresaba de una zona endémica. El estudio de genotipado indicó que la cepa encontrada en los dos pacientes era idéntica. Se realizó un estudio entomológico por los lugares que frecuentaba el paciente aunque no se logró detectar ningún ejemplar de anofelino (32).

B. EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA ESPAÑA

El objetivo principal de la evaluación de riesgo es determinar cuál es la probabilidad de que se produzca transmisión autóctona del paludismo, teniendo en cuenta que existe una amplia distribución del vector y el parásito se reintroduce periódicamente en personas infectadas procedentes de países endémicos. El riesgo de transmisión **dependerá de la población de mosquitos** y de su interacción con el hombre infectado, y el **tamaño de población de mosquitos dependerá, a su vez, de diversos factores ecológicos como son la temperatura, las lluvias y los principales cultivos de la zona**. Se evaluará cuál sería el impacto en términos de morbi-mortalidad si esto ocurriera y cuáles son las posibles vulnerabilidades (33).

1. FACTORES CONDICIONANTES DE LA PROBABILIDAD DE TRANSMISIÓN

El potencial malariogénico de un área viene determinado por tres factores: receptibilidad, infectividad y vulnerabilidad.

1.1. PRESENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VECTORES EN ESPAÑA

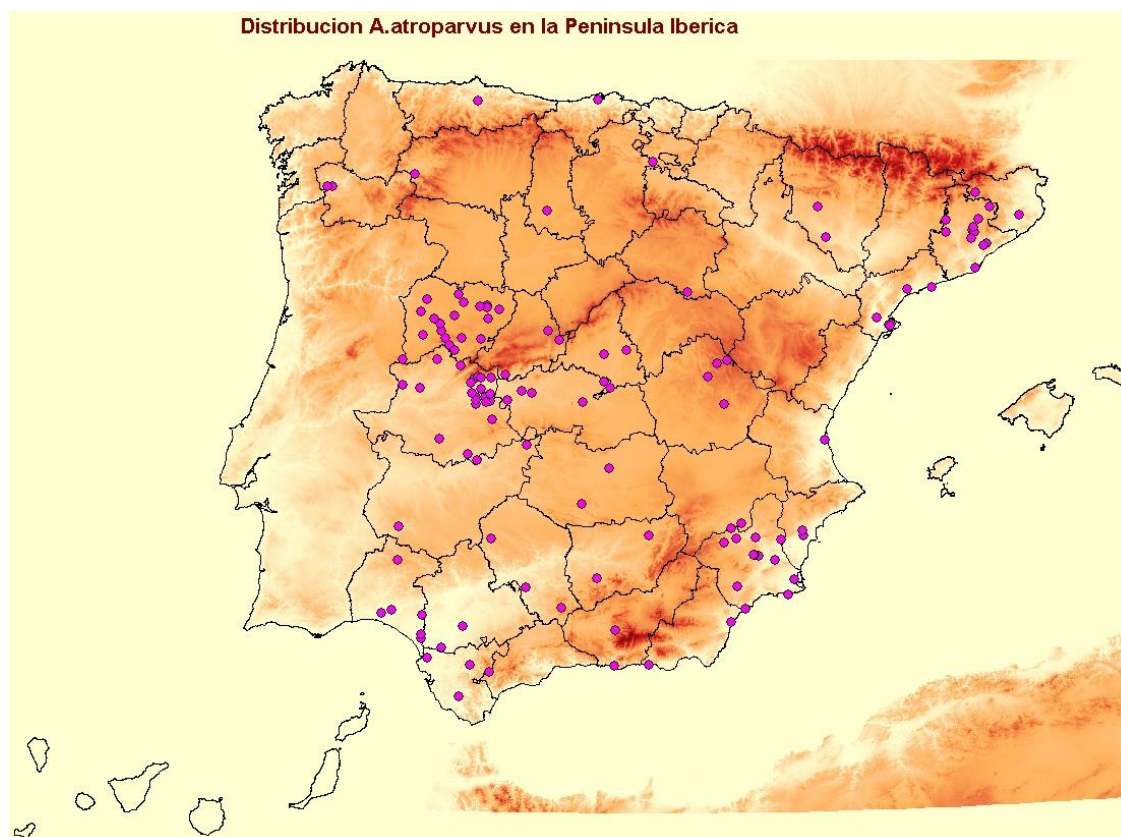
La **receptibilidad** de esta enfermedad se estudia a partir de la presencia, densidad y características biológicas de los vectores.

De las quince especies de Anopheles descritas en España, el complejo *An. maculipennis* es el más importante desde el punto de vista de la enfermedad. De las 5 especies presentes en Europa que componen en la actualidad el complejo "*maculipennis*", sólo 2, *An. atroparvus* y *An. labranchiae*, han tenido un papel destacado en la difusión de la enfermedad, en nuestro país (34).

An. labranchiae, fue descrita únicamente en el sur de Alicante y Murcia, era el transmisor más efectivo en gran parte de la Europa mediterránea, entre otros motivos, por su marcada antropofilia y endofilia. Parece que el abandono de las prácticas del cultivo de arroz en estas provincias del sudeste de España ha sido determinante en su desaparición desde 1973 y estudios recientes han vuelto a constatar su ausencia (35,36).

En cambio, *An. atroparvus* fue y sigue siendo una especie muy abundante y es, sin lugar a dudas, la más ampliamente distribuida en España en estos momentos, considerándose de entre todas las especies el principal vector potencial del paludismo en España (ver mapa 3) (11).

Mapa 3: Distribución de *An. atroparvus* en la Península Ibérica.



Fuente: Delacour S., Melero-Alcibar R., Aranda C. et al. Detailed maps of the Geographical Distribution of the mosquitoes of Spain based on a literature review. Part II: Genus Anopheles. The 5th European Mosquito Control Association Workshop. Turin Italy (2009).

En los últimos años se han realizado estudios para comprobar la presencia del vector en zonas tradicionalmente endémicas de la enfermedad. Entre los años 2005-2009 se realizó un estudio en la Comunidad Valenciana donde la mayoría de larvas de anofelinos fueron recolectadas en regiones del interior de dicha Comunidad, en márgenes de río remansados y balsas de riego. Las densidades más elevadas se encontraron en el entorno de los ríos Palancia y Mijares, y en las comarcas del norte de la provincia de Alicante. *An. atroparvus* fue encontrado en pequeñas lagunas, charcos, acequias y márgenes de los ríos, pero no en los arrozales donde se encontraba en el pasado. El uso continuado de pesticidas y fertilizantes parece ser la razón por la que no se detectó (36).

Otros estudios de vigilancia de larvas de anofelinos realizados en Cartuja de Monegros y San Juan de Flúmen (Aragón) en 2011, áreas dedicadas al cultivo de arroz, demostraron la presencia de *An. atroparvus*, en densidades muy elevadas durante los meses de verano (37).

En la Región del Somontano de Barbastro (Huesca), se recogieron larvas, entre los meses de junio a octubre, en la zona del río Cinca, la zona norte montañosa de los Pirineos y la zona sur dedicada al cultivo de secano. *An. atroparvus* fue especialmente detectado en zonas transformadas en arrozales, inundadas de forma artificial para este uso. En la zona del valle del Cinca los criaderos de *An. atroparvus* están muy cercanos a los asentamientos humanos (34).

Para evaluar la posible influencia de las características ecológicas del delta del Ebro en la transmisión de la malaria se realizó en 2005 una monitorización de *An. atroparvus* en la zona y se detectó en un 62% de las trampas. Los adultos de *An. atroparvus* se detectaron entre los meses de mayo a octubre, con un periodo de detección máxima entre junio y agosto, un descenso en septiembre y un incremento en el mes de octubre (38).

Las condiciones para la transmisión efectiva del parásito por el vector vienen determinadas por la naturaleza y hábitos vitales del mosquito y por elementos medioambientales. *An. atroparvus* es una especie endofílica, pica en el interior de las construcciones y es muy zoófila, con preferencias por animales domésticos. En condiciones de elevada densidad en los alrededores con asentamientos humanos y déficit de animales, se alimenta del humano (11). Sus criaderos suelen localizarse en zonas rurales, alejadas de los grandes núcleos urbanos (39) y pica al anochecer y durante las primeras horas de la noche.

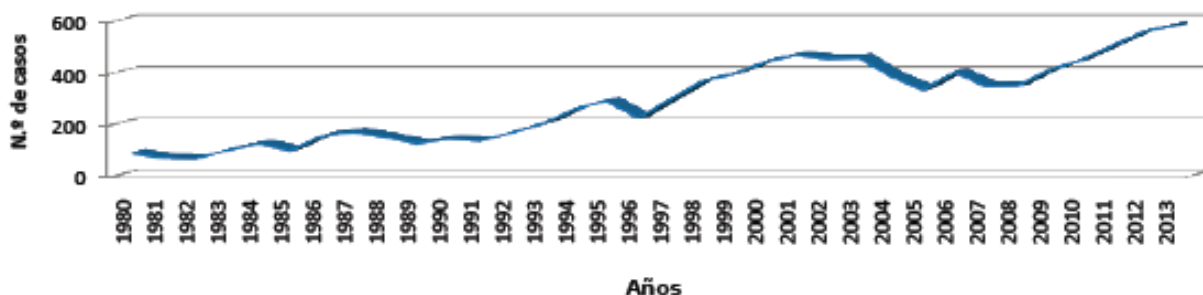
El aumento de las temperaturas acorta el desarrollo de las larvas y aumenta el número de crías. Además el periodo extrínseco, tiempo desde que se infecta hasta que es infectante, también se reduce. Las sequías ralentizan el curso de los ríos, creándose remansos que aumentan los sitios de cría. La temperatura óptima para el desarrollo del mosquito oscila entre los 20-27º y no hay transmisión a temperaturas inferiores a 15ºC (para *P. vivax* por debajo de 16º y para *P. falciparum* por debajo de 19ºC), ni tampoco si la temperatura supera de forma mantenida los 38ºC. Las picaduras también disminuyen notablemente si la humedad relativa es inferior al 52%. No hay transmisión a altitudes superiores a los 3.000 metros (40).

1.2. PRESENCIA Y CARACTERÍSTICA DEL HOSPEDADOR

En España, el paludismo está sometido a vigilancia e incluido en la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1964, año en que España fue declarada libre de paludismo por la OMS. La serie histórica de 1980 a 2013 presenta una tendencia creciente (fig. 3). La gran mayoría de los casos son importados (las excepciones se han descrito en el apartado 5.2 Situación en España), en 2013 se notificó el mayor número de casos, registrándose 582. La tasa bruta de incidencia de malaria ese año fue de 1,23 casos por 100.000 habitantes, superior a la de años anteriores, en los que era inferior al 1/100.000 (25).

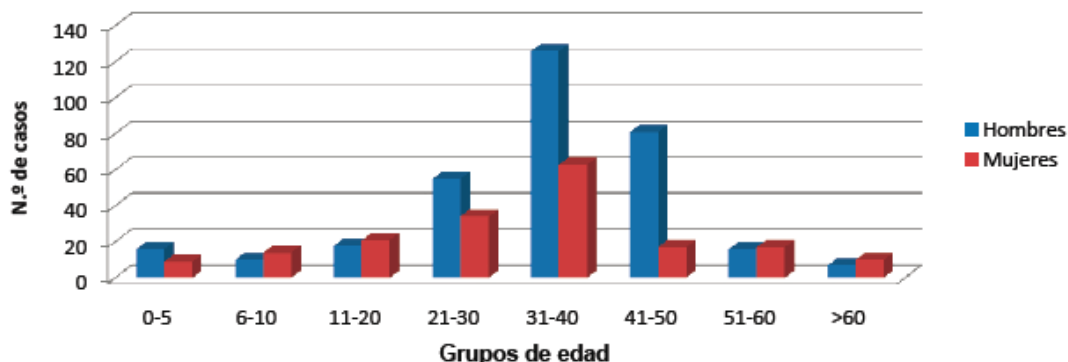
De los 582 casos confirmados en 2013 se dispone de información individualizada de 518 casos de los que el 64% son hombres, con una razón de masculinidad de 1,77. Por grupos de edad, el más numeroso es el comprendido entre los 31-40 años que incluye al 36,8% de los casos (Fig. 4)(25).

Fig. 3: Nº de casos importados notificados a la RENAVE 1980-2013. Declaración numérica.



Fuente: elaborado por Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Fig. 4: Casos de paludismo importados por grupos de edad y sexo 2013. RENAVE.



Fuente: Elaborado por Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Por localización geográfica la gran mayoría de los casos (95%) son importados de África, destacando Guinea Ecuatorial, con 187 casos (36%), seguido de Nigeria (14%) y de Mali (13%) (25).

La distribución temporal de los casos de malaria importados fue mayor entre los meses de julio y septiembre, por los desplazamientos de la población en verano, que coincide con el hecho de que en los meses de verano hay mayor densidad del mosquito. En lo que se refiere al microorganismo responsable, a la cabeza se halla *P. falciparum* que se detectó en el 86,7% de los casos, *P. vivax* en el 4,2%, *P. ovale* en el 2,5% y *P. malariae* en el 0,8%. En 43 casos (8,3%) no se determinó la especie, quedando etiquetado el agente como *Plasmodium spp.* En 14 casos (2,7%) la parasitación fue mixta (25).

Entre los motivos de viaje de los casos notificados en 2013, el principal, 63%, fue visitar a la familia, un 16% de los casos viajaban por trabajo y un 5% lo hizo por turismo. Sesenta y seis casos (12%) eran población inmigrante con una estancia de más de un año en un país endémico (25).

1.3. CIRCULACIÓN DEL PARÁSITO

Otro de los aspectos que hay que tener en cuenta para evaluar si es posible la transmisión de paludismo en España es la **infectividad**, entendida como la posibilidad de que se desarrolle la forma infectiva del parásito en el interior del mosquito. En este sentido la genética del vector es claramente influyente y se ha demostrado que, poblaciones europeas de *An. atroparvus*, son capaces de transmitir cepas asiáticas de *P. vivax* (41) aunque afortunadamente son refractarias a cepas africanas de *P. falciparum* (42).

La temperatura óptima para el desarrollo del parásito dentro del mosquito es de 22-30º, 25º para *P. vivax* y 30º para *P. falciparum*. Las temperaturas mínimas requeridas para el desarrollo del *P. vivax* se alcanzan entre abril y octubre (40). Los estudios realizados en el delta del Ebro demostraron un riesgo de transmisión de *P. vivax* por *An. atroparvus* entre los meses de mayo y octubre y detectaron que los periodos en los que se cultivaba intensamente el arroz coincidían con unas temperaturas que permitían el cierre del ciclo del vector (38).

2. VULNERABILIDAD

El cambio climático y otras variables relacionadas con las modificaciones medioambientales, incluidas en el concepto de cambio global, han demostrado tener un impacto en la transmisión de enfermedades infecciosas vectoriales causadas por diferentes microorganismos, entre ellos la malaria. También afectan a la vulnerabilidad de la población a la enfermedad y a su capacidad para responder

a ella. En esas otras variables se incluiría la globalización, la transformación del hábitat, el cambio del uso del suelo, la modificación del ciclo del agua, la pérdida de biodiversidad, la capacidad de adaptarse a ecosistemas urbanos de especies previamente ausentes o la propia introducción de nuevos químicos en la naturaleza, consecuencia de la actividad humana en los mecanismos fundamentales de funcionamiento de la biosfera (40).

Los estudios que tratan de modelizar los efectos del cambio climático en la distribución de la malaria en el mundo tienen ciertas limitaciones en lo relativo a la cuantificación del cambio climático antropogénico ya que muchos determinantes de la transmisión de la enfermedad no han sido incluidos por el momento en muchos de estos modelos, como son la población y el movimiento del vector, el desarrollo tecnológico, el control del vector y la enfermedad, la urbanización y el uso del suelo (43). Por lo tanto, no sólo los factores medioambientales, sino también los socioeconómicos pueden convertir a la población más susceptible y afectar a la vulnerabilidad de nuestro país frente a la posible reemergencia de la enfermedad.

Uno de los factores sociodemográficos determinantes del cambio global es la urbanización. Los lugares de cría del vector estaban situados en áreas rurales lejanas de las zonas urbanas habitadas y, hace años, era la población rural la que tenía más probabilidad de contacto con el vector. Hoy en día, la urbanización de los extrarradios y de zonas rurales, está favoreciendo el contacto entre el humano y el plasmodio (43).

Otro de los factores que se relacionan con la reemergencia de la enfermedad es el incremento del comercio internacional que puede acarrear la importación de vectores exóticos desde lugares remotos (aunque aquí está presente) y los movimientos de poblaciones, por razones de turismo, trabajo o inmigración, que importan enfermedades desde zonas endémicas. Los casos de paludismo importado son cada vez más frecuentes en nuestro país debido al aumento de los viajes a países endémicos (inmigración, turismo, cooperación o negocios). Las personas que vivieron en zonas endémicas y que ya no están en contacto con el parásito han perdido la inmunidad y se deben adoptar las medidas necesarias de protección. De hecho, como se refleja en el apartado anterior, la mayoría de los casos en España ocurren en personas que vuelven a sus países de origen a visitar a sus familiares. En los años recientes, es un hecho el gran incremento de población inmigrante en busca de trabajo, lo cual puede aumentar la probabilidad de transmisión al posibilitar el contacto entre el humano infectado y el mosquito que circula por una parte importante del país (43).

Por tanto, la vulnerabilidad de la población depende también del número de casos portadores de gametocitos durante el periodo de circulación del vector. En España la malaria es una enfermedad de declaración obligatoria en el nivel central. Anualmente se notifican cerca de 600 casos de malaria importada (25). El sistema sanitario en nuestro país puede diagnosticar y tratar rápidamente estos casos importados, y debería evitar el posible contacto entre el vector y los casos para minimizar la posible dispersión del parásito por los mosquitos.

Así, el riesgo de transmisión depende de la población de anofelinos existentes en un área y de su interacción con la población humana. Esta población de mosquitos depende, como ya hemos dicho, de factores ecológicos pero también de factores socioculturales y económicos como son el uso del suelo, el comportamiento del humano o el conocimiento local de la malaria que determinan el conocimiento del ciclo de vida del mosquito y cómo se debe aplicar este conocimiento al desarrollo de unas adecuadas medidas de control. A su vez, este riesgo de transmisión difiere del riesgo de enfermedad, factor intrínseco de la población que depende de factores relacionados con las características que pueden hacer a la población más susceptible como son la edad o el nivel inmune que, a su vez,

también se ven afectados por factores socioeconómicos y socioculturales que influyen en el nivel de riqueza de un país y en el estado de salud.

En la siguiente tabla (tabla 1) se pueden ver los factores que afectan a la vulnerabilidad del país y de la población ante la reemergencia de la enfermedad:

Tabla 1: Factores que afectan a la vulnerabilidad del país y de la población.

Vulnerabilidad	Factores que influyen	Acción probable	Efecto esperado
Globalización	Aumento de viajeros internacionales (turistas e inmigrantes) procedentes de áreas endémicas de malaria	Introducción del parásito esporádicamente en territorios donde está descrita la circulación del vector a través de casos importados.	Posible aparición de casos autóctonos en las zonas con presencia de vector
	Aumento del comercio marítimo, aéreo y terrestre internacional con zonas donde existe el vector competente	<ul style="list-style-type: none"> • Introducción de vectores en puntos de entrada • Introducción del parásito a través de vectores infectados 	<ul style="list-style-type: none"> • Vectores presentes en nuevas zonas geográficas • Aumento de la probabilidad de transmisión si el vector llega infectado o contacta con personas infectadas
Cambio climático	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la temperatura • Humedad • Lluvias 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclimatación a nuestro entorno de especies de anofelinos exóticas • Aumento de la amplitud de los periodos de actividad del vector • Acortamiento de los ciclos de reproducción del vector y aumenta su densidad • Acortamiento del periodo de incubación extrínseco y aumento de la tasa de reproducción del parásito • Aumento del contacto con el humano 	Si hay una mayor población vectorial y se introduce el parásito aumenta la probabilidad de transmisión
	<ul style="list-style-type: none"> • Desplazamiento de las isoterms en España 	Aumento de las zonas geográficas en donde se dan las condiciones climáticas para el establecimiento del mosquito	Al estar presente el mosquito, si se introduce el parásito aumentan las zonas de riesgo con probabilidad de transmisión

Factores sociodemográficos y medioambientales	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del tipo de viviendas y espacios de ocio donde se facilita la exposición al vector en los momentos del día en los que más circula (anochecer) • Hábitos socioculturales: ocio al aire libre 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del nº de viviendas en las zonas geográficas donde el vector está presente. • Aumento de la tasa de contacto 	Si se facilita el contacto entre humano y parásito, aumenta la probabilidad de transmisión
Enfermedad emergente en España	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa experiencia en el manejo de la enfermedad. Escasa inmunidad al no estar circulando el parásito 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en la identificación y el diagnóstico de casos importados 	Detección tardía de los casos y posibilidad de que el vector se infecte de un caso importado
Escasa coordinación intersectorial para hacer frente a la lucha antivectorial	<ul style="list-style-type: none"> • Pocos programas integrales de control vectorial • Escasa comunicación del riesgo a la población 	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa vigilancia de la presencia del vector 	Aumento de la densidad de vectores. Si se introdujera el parásito aumentarían las probabilidades de transmisión local.

3. IMPACTO

El último caso de paludismo autóctono en España se notificó en 1961, por tanto, la población española es mayoritariamente susceptible al paludismo al no existir la inmunidad adquirida por contacto con el parásito, ya que ésta se pierde con el tiempo.

Los casos que en la actualidad se detectan en España son casos importados en personas que adquirieron la infección en países donde la infección es endémica. Del alrededor de 500 casos que se notifican anualmente, 16-17 casos aproximadamente son por *P. vivax*.

El impacto en la población en términos de morbi-mortalidad está determinado por la gravedad de la enfermedad, condicionada por el parásito implicado en la infección. Los casos de paludismo importado son detectados, diagnosticados y tratados en el sistema sanitario oportunamente.

Dado que el vector existente en España es, en principio, competente para la transmisión de *P. vivax* y teniendo en cuenta que el número de casos importados con infección por este parásito es muy reducido (no llega al 5% del total) la probabilidad de que se establezca la transmisión autóctona de la infección en España es muy baja. También es importante señalar que en ninguno de los casos se encontró transmisión secundaria.

La situación actual viene definida por la presencia de anofelinos sin paludismo, y los datos hasta ahora disponibles indican que esta situación continuara en un futuro próximo.

C. CONCLUSIONES

España se encuentra situado en una situación geográfica con una latitud apropiada y un clima que favorece la amplia distribución del mosquito vector y que el ciclo esporogónico del parásito se complete, sin embargo, **el riesgo de reemergencia de la malaria en España se considerada muy bajo.**

Para que se produzca transmisión autóctona en España, un caso importado tiene que ser picado durante su periodo infectivo por el vector apropiado. Esta situación se puede ver favorecida por el hecho de que el número de viajeros españoles a países en donde el *Plasmodium* es endémico ha aumentado en los últimos años y que la población residente en España procedente de países que son o fueron endémicos tiene una percepción errónea de seguridad cuando regresan a sus países de origen por períodos cortos de tiempo. El número de casos importados se incrementa dado que la inmunidad se pierde con el tiempo. Por lo tanto, es fundamental reforzar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad de forma que haya una detección precoz de los casos de malaria importada, y se adopten las medidas de protección personal para que el vector circulante no adquiera el parásito.

Todos los viajeros a países endémicos deberían recibir información para tomar medidas de prevención y protección personal.

En cualquier caso, la probabilidad de contacto entre el hospedador infectado y el vector es muy limitada en España, en buena medida como consecuencia del reducido número de casos importados anuales, especialmente por *P. vivax*. Por ello, aunque el vector está bastante extendido por la geografía española, la probabilidad de que las personas con infección por *P. vivax* se encuentren con el vector apropiado durante el periodo de parasitemia se considera que es muy baja. Además, dado el desarrollo de la salud pública y del sistema sanitario en España, cuando se ha detectado una transmisión local no se han detectado casos adicionales

En base a todo esto, se deduce que **el riesgo de transmisión autóctona del paludismo en España es muy bajo.**

A pesar de esta baja probabilidad de emergencia de la transmisión de la malaria, es importante incidir en una adecuada vigilancia epidemiológica y entomológica.

D. RECOMENDACIONES

- Reforzar la vigilancia epidemiológica para detectar, investigar, diagnosticar y tratar de forma inmediata los casos que puedan aparecer. Reforzar las medidas de reducción del contacto entre la persona infectada y el vector.
- Establecer planes autonómicos o locales en los que participen expertos competentes en entomología médica, vigilancia epidemiológica y control de mosquitos para prevenir la aparición de casos de malaria autóctona en áreas con alta capacidad receptiva.
- Vigilar sistemáticamente la población vectorial potencialmente transmisora del parásito en nuestro país, especialmente en las antiguas regiones palúdicas. Llevar a cabo estudios para analizar la ecología y entomología de las áreas históricamente endémicas para evaluar los factores que condicionan la probabilidad de transmisión de la enfermedad en la actualidad.
- Revisar y asegurar que las medidas de control vectorial efectivas son conocidas y están disponibles para su aplicación en caso necesario.

- Reforzar las medidas de control del vector en las proximidades de los puertos y aeropuertos.
- Generalizar el uso de mosquiteras por parte de los enfermos en áreas con presencia del vector, para disminuir la posibilidad de contacto.
- Reforzar los mecanismos de comunicación para garantizar que toda persona residente en España, cuando vaya a viajar a países endémicos, visite las consultas del viajero para recibir información actualizada sobre las medidas de prevención indicadas para la zona visitada, y sobre la importancia de acudir al sistema sanitario en caso de aparición de síntomas a su regreso.
- Mantener las medidas de control para el cribado de paludismo en donaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
2. Luchavez J, Espino F, Curameng P, Espina R, Bell D, Chiodini P, et al. Human Infections with Plasmodium knowlesi, the Philippines. *Emerging Infect Dis.* 2008; 14 (5): 811-3.
3. David L. Heymann (ed). El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
4. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. New York: Oxford University Press; 1991. p. 757.
5. Paaijmans KP, Blanford S, Bell AS, Blanford JI, Read AF, Thomas MB. Influence of climate on malaria transmission depends on daily temperature variation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(34):15135-9.
6. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SHI, Alonso PL, Collins FH, et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1266-76.
7. Hay SI, Sinka ME, Okara RM, Kabaria CW, Mbithi PM, Tago CC, et al. Developing global maps of the dominant anopheles vectors of human malaria. *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000209.
8. Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs J. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(5):486-98.
9. Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Davies CR. A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *J Med Entomol.* 2002;39(4):621-30.
10. Bueno-Martí, R., Bernués-Bañeres, A., Jiménez-Peydró, R. Updated checklist and distribution maps of mosquitoes (Diptera: Culicidae) of Spain. *European Mosquito Bulletin.* 2012;30:91-126.
11. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. [Malaria in Spain: entomological aspects and future outlook]. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82(5):467-79.
12. Nelson KE, Williams CM, editores. Infectious disease epidemiology: theory and practice. 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2014.
13. World Health Assembly. Resolution WHA68.2: Global technical strategy and targets for malaria 2016–2030 [Internet]. 2015 [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R2-en.pdf
14. World Health Organization. World Malaria Report 2014 [Internet]. 2014. [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/
15. World Health Organization. Global technical strategy for malaria, 2016-2030 [Internet]. 2015 [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991_eng.pdf?ua=1

16. WHO Regional Office for Europe. From malaria control to elimination in the WHO European Region 2006-2015. [Internet]. 2006. [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/98750/E88840.pdf?ua=1
17. WHO Regional Office for Europe. Tashkent Declaration: The Move from Malaria Control to Elimination. [Internet]. 2005. [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/98811/E89355R.pdf?ua=1
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – emerging and vector-borne diseases. [Internet]. 2014. [acceso 23 de julio de 2015]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/emerging-vector-borne-diseases_annual-epidemiological-report-2014.pdf
19. Armengaud A, Legros F, Ortenzio E D', Quatresous I, Barre H, Houze S, et al. A case of autochthonous Plasmodium vivax malaria, Corsica, August 2006. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6(1-2):36-40.
20. Doudier B, Bogueau H, DeVries A, Ponçon N, Stauffer WM 3rd, Fontenille D, et al. Possible autochthonous malaria from Marseille to Minneapolis. *Emerging Infect Dis.* 2007;13(8):1236-8.
21. Krüger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous Plasmodium falciparum malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous Anopheles plumbeus. *Trop Med Int Health.* Diciembre de 2001;6(12):983-5.
22. Zoller T, Naucke TJ, May J, Hoffmeister B, Flick H, Williams CJ, et al. Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management. *Malar J.* 2009;8:71.
23. Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G, Romi R, Severini C, Cuccagna G, et al. Malaria in Maremma, Italy. *Lancet.* 25 de abril de 1998;351(9111):1246-7.
24. Danis K, Baka A, Lenglet A, Van Bortel W, Terzaki I, Tseroni M, et al. Autochthonous Plasmodium vivax malaria in Greece, 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(42).
25. Velasco E, Díaz O, Rodríguez E. Cincuenta años sin paludismo. *Bol Epidemiol Semanal.* 2014; Vol. 22(Núm. 8):91-9.
26. Clavero del Campo, G. La erradicación del paludismo en España. *Rev Sanid Hig Publica.* 1961; 35: 265-92.
27. Rotaeche Montalvo, V. Paludismo inducido en España 1971-2000. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2001;9(13): 137-8.
28. Cuadros J, Calvente MJ, Benito A, Arévalo J, Calero MA, Segura J, et al. Plasmodium ovale malaria acquired in central Spain. *Emerging Infect Dis.* 2002; 8(12):1506-8.
29. Blázquez J. Paludismo de aeropuerto en España. *Med Clin (Barc).* 1987;88(1):41

30. Rodríguez M, Tome S, Vizcaino L, Fernandez-Castroagudin J, Otero-Anton E, Molina E, et al. Malaria infection through multiorgan donation: an update from Spain. *Liver Transpl.* 2007;13(9):1302-4.
31. Santa-Olalla Peralta P, Vazquez-Torres MC, Latorre-Fandos E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azón, et al. A. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Euro Surveill.* 2010;15(41):19684.
32. Centro Nacional de Epidemiología. Informe Semanal de Vigilancia 2 de junio de 2015. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Difusión interna para la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
33. Morgan D, Kirkbride H, Hewitt K, Said B, Walsh AL. Assessing the risk from emerging infections. *Epidemiol Infect.* 2009;137(11):1521-30.
34. Bueno-Marí R, Jiménez-Peydró R. Anophelism in a former malaria area of northeastern Spain. *J Arthropod Borne Dis.* 2013;7(2):147-53.
35. Blazquez J, De Zulueta J. The disappearance of *Anopheles labranchiae* from Spain. *Parassitologia.* 1980;22(1-2):161-3.
36. Bueno-Martí, R. El anofelismo en la Comunidad Valenciana: un ejemplo de estudio del potencial malariogénico de España (Diptera, Culicidae). *Boln Asoc esp Ent.* 2011;35 (1-2):47-83.
37. Bueno-Marí R, Bernués Bañeres A, Chordá-Olmos FA, Jiménez-Peydró R. Entomological surveillance in a recent autochthonous malaria area of Spain. *J Vector Borne Dis.* 2012;49(1):45-7.
38. Sainz-Elipe S, Latorre JM, Escosa R, Masià M, Fuentes MV, Mas-Coma S, et al. Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields at the Mediterranean shore of Spain. *Malar J.* 2010;9:221.
39. Bueno-Marí R, Jiménez-Peydró R. Study of the malariogenic potential of Eastern Spain. *Trop Biomed.* 2012;29(1):39-50.
40. López-Vélez R, Molina Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública.* 2005;79(2):177-90.
41. Daskova NG, Rasnitsyn SP. Review of data on susceptibility of mosquitoes in the USSR to imported strains of malaria parasites. *Bull World Health Organ.* 1982;60(6):893-7.
42. Ramsdale CD, Coluzzi M. Studies on the infectivity of tropical African strains of *Plasmodium falciparum* to some southern European vectors of malaria. *Parassitologia.* 1975;17(1-3):39-48.
43. Caminade C, Kovats S, Rocklöv J, Tompkins AM, Morse AP, Colón-González FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(9):3286-91.