

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 48-49

Del 26/11 al 09/12 de 2018
2018 Vol. 26 n.º 7 / 100-116

ISSN: 2173-9277
ESPAÑA



SUMARIO

Situación del paludismo en España. Evolución del tipo de notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y resumen de los resultados de la vigilancia de 2014 a 2017 100

SITUACIÓN DEL PALUDISMO EN ESPAÑA. EVOLUCIÓN DEL TIPO DE NOTIFICACIÓN A LA RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA VIGILANCIA DE 2014 A 2017

SITUATION OF MALARIA IN SPAIN. EVOLUTION BASED ON TYPE OF NOTIFICATION TO THE NATIONAL SURVEILLANCE NETWORK AND SUMMARY OF SURVEILLANCE RESULTS FROM 2014 TO 2017

Beatriz Fernández Martínez (1,2), Diana Gómez Barroso (1,2), Oliva Díaz García (1) y Rosa Cano Portero (1,2)

(1) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

(2) Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERESP)

Resumen

El paludismo en España es una enfermedad importada desde su eliminación en 1964. Es de declaración obligatoria a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). El protocolo se actualizó en 2013. Los objetivos del informe son conocer la evolución del número de casos notificados y describir su epidemiología.

Se analizó el número de casos por año (notificación agregada e individualizada) de 1980 a 2017. Se realizó estudio descriptivo de los casos de 2014-2017, a partir de la información individualizada.

Desde 1980 la tendencia de casos notificados ha sido ascendente. Desde 2014 todas las Comunidades Autónomas (CCAA) realizan notificación individualizada. Entre 2014-2017 hubo 3005 casos, 5 de ellos no importados. 2310 casos (76,9%) correspondieron a Cataluña, Madrid, Andalucía, Comunidad Valenciana y País Vasco. 2045 (68,1%) eran hombres, y la edad mediana 36 años (RI: 27-44). El 95,4% de los casos importados se contagiaron en África, el 57,4% viajaron por visitas familiares y en el 90,2% el agente fue *P. falciparum*. El 75,3% hospitalizaron y fallecieron 15 (0,5%). Sólo el 19,0% inició alguna quimioprofilaxis.

La tendencia ascendente se puede deber a la mejora en la notificación junto a factores relacionados con los flujos migratorios y de viajeros. La mayoría de los casos importados se contagiaron en África por *P. falciparum* durante visitas familiares y la proporción de viajeros que tomaron quimioprofilaxis fue muy baja. Las estrategias deben dirigirse hacia estos grupos, a la mejora de la adherencia a quimioprofilaxis y la atención a los inmigrantes.

Abstract

Malaria is an imported disease in Spain since it was eradicated in 1964. Reporting is compulsory through the National Surveillance Network (RENAVE). The protocol was updated in 2013. The aims of the report are to know the evolution on the number of reported cases and to describe its epidemiology.

The number of cases per year (both aggregated and individualized cases) from 1980 to 2017 were analysed. A descriptive study on individualized cases from 2014-2017 was also performed.

The trend of reported cases since 1980 on has been upward. Since 2014, all the Autonomous Regions made case-based notification. Between 2014-2017 there were 3005 cases, 5 of whom were not imported. 2310 cases (76.9%) corresponded to Catalonia, Madrid Region, Andalusia, the Valencian Region and the Basque Country. 2045 (68.1%) were men, and the median age was 36 years (IR: 27-44). 95.4% of the imported cases were infected in Africa, 57.4% travelled for family visits and for 90.2% the agent was *P. falciparum*. 75.3% required hospitalization and 15 died (0.5%). Only 19.0% started chemoprophylaxis.

The upward trend may be due to the improvement on reporting together with factors related to migratory and travellers flow. The majority of imported cases were infected in Africa by *P. falciparum* during family visits. The proportion of travellers who took chemoprophylaxis was very low. Strategies should focus on these groups, on the improvement of adherence to chemoprophylaxis and on the attention to immigrants.

1. INTRODUCCIÓN

El paludismo o malaria es la enfermedad parasitaria más importante en humanos, causada por protozoos del género *Plasmodium*. Su vía de transmisión más frecuente es por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*^(1,2).

Las principales especies responsables de infección en humanos (tabla 1) son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. *P. knowlesi* produce infecciones en simios, aunque puede afectar a humanos. *P. falciparum*, responsable de la mayoría de los casos, formas graves y mortalidad, predomina en África subsahariana y sudeste asiático. Le sigue en frecuencia *P. vivax*, mucho más extendido geográficamente, que, junto con *P. ovale*, pueden persistir en su forma hepática (hipnozoitos) y ocasionar recurrencias años después del contagio. *P. malariae* puede permanecer latente en sangre y producir enfermedad años después⁽¹⁻⁸⁾.

Tabla 1. Características según especie de *Plasmodium*.

	Distribución geográfica	Período incubación	Clínica	Evolución
<i>P. falciparum</i>	África subsahariana. Sudeste asiático. India. América Latina. Pacífico	9-14 días. Rara vez años.	Terciana maligna. Casos graves. Malaria cerebral	No recrudescencia ni formas crónicas. Evolución según estado inmune y tratamiento.
<i>P. vivax</i>	Sudeste asiático. Pacífico. América Latina. África	12-18 días. Hasta meses-años	Terciana benigna. Leve. Casos graves en Asia, Amazonas, Pacífico.	Recrudescencia (hipnozoitos) sin tratamiento.
<i>P. ovale</i>	África. Islas del Pacífico.	12-18 días. Hasta meses-años	Terciana benigna. Leve	Recrudescencia (hipnozoitos) sin tratamiento.
<i>P. malariae</i>	Mundial	18-40 días.	Cuartana benigna. Leve. Síndrome nefrótico	Formas crónicas sin tratamiento.
<i>P. knowlesi</i>	Sudeste asiático. Zoonosis (monos)	9-12 días	Fiebre. Mortalidad relacionada con hiperparasitemia.	No recrudescencia ni formas crónicas. No resistencias tratamiento.

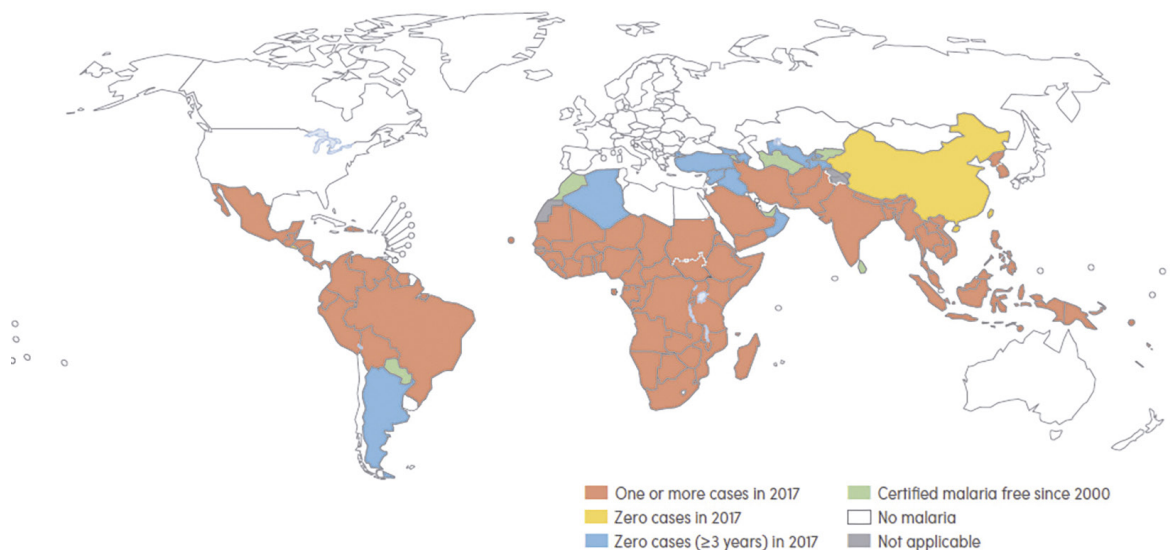
El período de incubación es de 7 a 30 días, aunque puede llegar a ser de años. En regiones endémicas, son comunes las parasitaciones asintomáticas por la adquisición de semi-inmunidad debida a exposiciones repetidas; las formas sintomáticas y mortales se dan principalmente en África subsahariana en menores de 5 años y en embarazadas. En personas que han emigrado a áreas no endémicas, la semi-inmunidad se pierde con el tiempo^(1,2,9). La evolución de la enfermedad depende del microorganismo, el estado inmunitario y del tratamiento. En el caso de *P. falciparum*, el tratamiento es curativo si se realiza de forma completa y no hay resistencia a artemisina, más frecuente en el sudeste asiático. *P. vivax* y *ovale* pueden reactivarse si no se administra tratamiento específico frente a hipnozoitos^(2,9,10).

Actualmente no existe vacuna autorizada frente a paludismo. La prevención se basa en medidas de control del vector, protección personal frente a las picaduras, quimioprofilaxis en viajeros e identificación y tratamiento de los casos.

Situación mundial

Se ha estimado que en 2017 hubo 219 millones de casos y 435.000 muertes por paludismo en el mundo, la mayoría en África. De los 108 países endémicos en el año 2000, en 2017 había 19 que habían notificado cero casos durante al menos 3 años consecutivos (figura 1). Se cree que este cambio se ha debido principalmente a las intervenciones realizadas a gran escala para su control. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030, que persigue reducir la incidencia de malaria y su mortalidad en el mundo hasta en un 90% respecto a 2015, eliminar la transmisión en al menos 35 países y evitar su reaparición⁽¹¹⁾.

Figura 1. Países endémicos de paludismo en 2000 y su situación en 2017.



WHO: World Health Organization.

Situación en Europa y España

La región Europea de la OMS, que incluye países no miembros de la Unión Europea, como Rusia y repúblicas de la antigua unión soviética, Turquía y países caucásicos, ha sido la primera en el mundo en ser declarada libre de malaria autóctona en 2016.

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) coordina la vigilancia de la enfermedad en la Unión Europea y países miembros de la Asociación Europea de Libre Comercio, donde es la enfermedad importada con mayor número de notificaciones. El mayor número de casos confirmados en 2015 fueron notificados por Francia, seguida del Reino Unido y de España (2500, 1397

y 706 casos, respectivamente). La mayor frecuencia de notificaciones se dio en el grupo de hombres de 15 a 44 años y se aprecia un incremento de notificaciones entre julio y octubre⁽¹²⁾.

En España, la malaria se vigila a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE, Real Decreto 2210/1995), aunque se dispone de una serie histórica de datos previa por ser una enfermedad de declaración obligatoria desde 1944 (Ley de Bases de Sanidad Nacional). La última actualización del protocolo de vigilancia y la encuesta de casos fue en 2013⁽¹³⁾, año en que se modifica además el soporte electrónico. La forma de notificación es semanal e individualizada (Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995).

Desde que España fue declarada libre de paludismo en 1964, los casos por transmisión autóctona (ANEXO I) han sido escasos, y en su mayoría relacionados con la asistencia sanitaria (transfusional, trasplantes, parenteral o nosocomial), o por transmisión vertical. Los casos de malaria de aeropuerto han sido anecdóticos, y sólo se han documentado 2 casos recientes de malaria introducida por *P. vivax*⁽¹⁴⁾. Aunque existe una amplia distribución en nuestro país del vector potencial de esta especie, *Anopheles atroparvus*, se considera que actualmente el riesgo de malaria introducida es bajo⁽¹⁵⁾.

En relación al paludismo importado, entre 1965-1974 el número de casos fue de 250 (media 25 casos/año), y entre 1975 y 1979 hubo 150 casos (media 32,2 casos/año, rango 19 a 47)⁽¹⁶⁾.

Los objetivos del presente informe son conocer la evolución del número de casos notificados a la RENAVE de forma agregada e individualizada desde 1980 hasta 2017, y describir las características epidemiológicas de las notificaciones individualizadas de 2014 a 2017.

2. MÉTODOS

Se realizó un análisis de la evolución de la tendencia de los casos notificados por año a la RENAVE de forma agregada e individualizada desde 1980 hasta 2017. Por otra parte, se llevó a cabo un estudio descriptivo de la situación epidemiológica en España de los casos de paludismo notificados entre 2014 y 2017, a partir de la información de las encuestas de caso. Se consideró la fecha de inicio de síntomas o la más próxima a ésta como fecha clave. Las variables analizadas fueron: CCAA, fecha clave, edad, sexo, país y motivo de viaje, especie, diagnóstico, quimioprofilaxis, clínica, hospitalización y defunción.

3. RESULTADOS

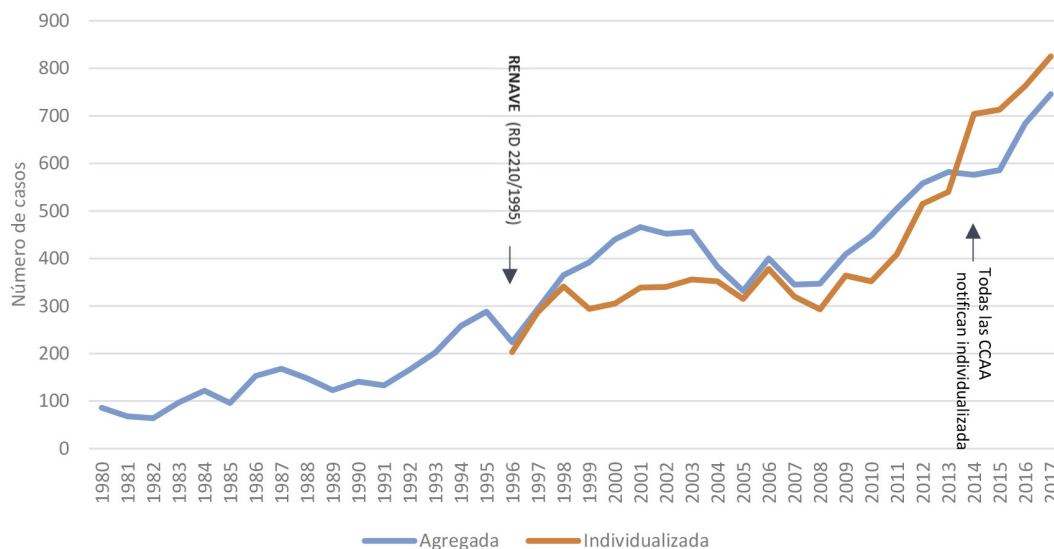
Evolución temporal y espacial

Desde 1980, el número de casos declarados de forma agregada ha ido en aumento de manera suave pero sostenida hasta el año 2000, con una aparente estabilización y disminución posterior hasta 2008. Desde entonces, ha habido un nuevo y marcado aumento hasta 2017. La declaración individualizada desde 2004 se aproxima a la agregada y presenta la misma tendencia. Desde 2014 todas las CCAA notifican de forma individualizada, y el número de casos por año supera a los de la notificación agregada y se mantiene por encima de los 700 (figura 2).

Entre 2014 y 2017 se han notificado, de forma individualizada, un total de 3005 casos: 704, 713, 763 y 825, respectivamente. Del total de casos, 2975 (99,0%) han sido confirmados y 5 de éstos han sido no importados: 3 en 2014, uno en 2016 y uno en 2017 (ANEXO I). Se observa un mayor número de casos de julio a noviembre (1911; 63,6%), con pequeñas variaciones en el mes de máximas notificaciones de unos años a otros (figura 3).

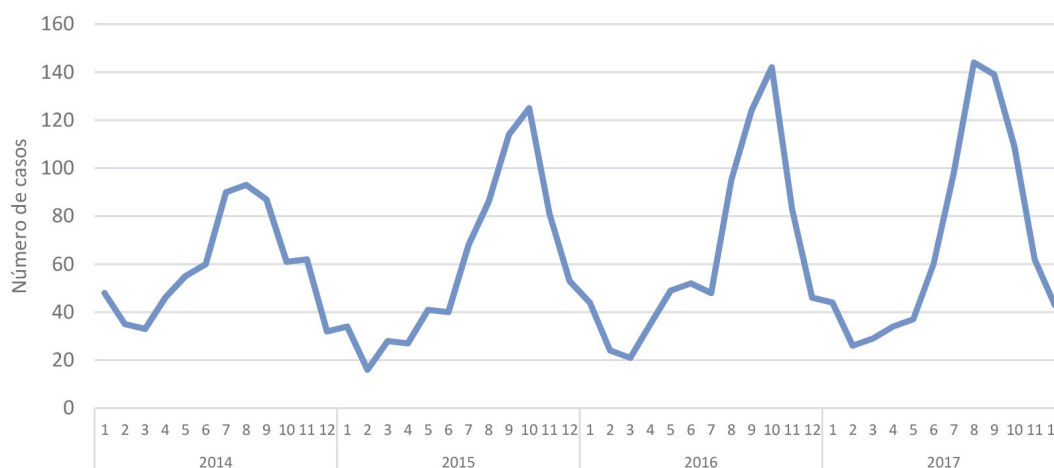
Todas las CCAA, excepto Ceuta, han notificado algún caso desde 2014. Las que han notificado un mayor número de casos han sido Cataluña (873; 29,0%), Madrid (575; 19,1%), Andalucía (405; 13,5%), Comunidad Valenciana (271; 9,0%) y País Vasco (186; 6,2%); éstas representan el 76,9% de las notificaciones del período.

Figura 2. Distribución de casos de paludismo por año según tipo de notificación. España. 1980-2017.



Fuente: RENAVE, declaración agregada e individualizada.

Figura 3. Distribución de casos de paludismo por mes y año. España. 2014-2017.



Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

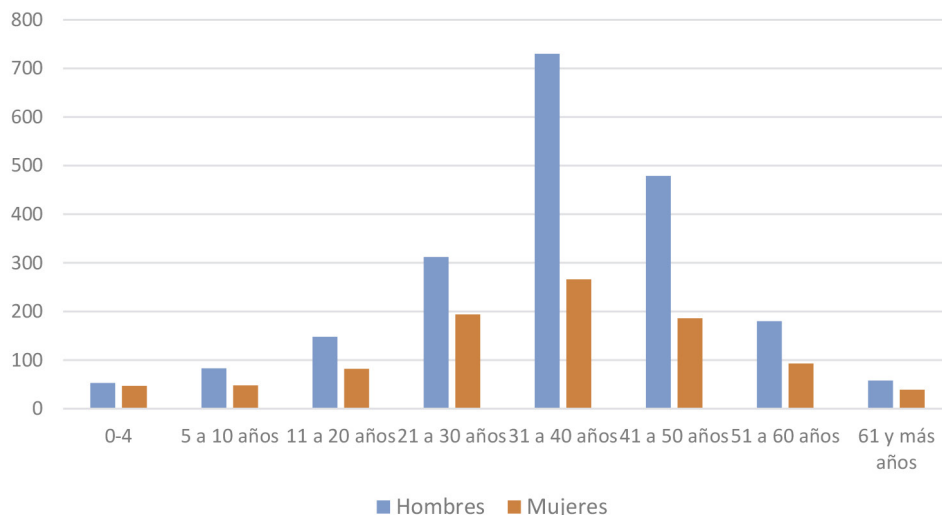
Perfil sociodemográfico

2045 (68,1%) de los casos eran hombres, y la edad mediana (rango intercuartílico) fue de 36 años (27-44), rango 0 a 87 años. 324 (10,8%) de los casos eran niños de 14 o menos años. El sexo masculino ha sido el predominante en todos los grupos de edad, y el grupo más numeroso era el de los hombres de 31 a 40 años (figura 4).

Lugar de transmisión y motivo de viaje (paludismo importado)

De los casos importados con información sobre lugar de contagio (2926/3000; 97,5%), éste ocurrió en África en 2792 (95,4%), en Asia en 87 (3,0%), en América Latina en 41 (1,4%) y en Oceanía en 6 (0,2%). Los países de contagio más frecuentes fueron Guinea Ecuatorial (872; 29,8%), Mali (407; 13,9%), Nigeria (378; 12,9%) y Senegal (232; 7,9%). Entre los países asiáticos destaca Pakistán, con 72 casos, el 82,8% de los adquiridos en Asia.

Figura 4. Distribución de casos de paludismo por grupos de edad y sexo. España. 2014-2017.



Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

Conocíamos el motivo de la estancia en 2773 casos (92,4% de los casos importados). El más frecuente fue la visita a familiares o amigos (1591; 57,4%), seguido de la inmigración (455; 16,4%), el trabajo (364; 13,1%) y el turismo (316; 11,4%).

Especie infectante

Disponíamos de identificación de especie en el 92,6% de los casos confirmados importados (2751/2970). De ellos, 2482 (90,2%) correspondieron a *P. falciparum*, 119 (4,3%) a *P. vivax*, 83 (3,0%) a *P. ovale*, 54 (2,0%) a *P. malariae* y en 13 hubo parasitación mixta por *P. falciparum* y *P. malariae* (tabla 2). De los 5 casos autóctonos, 3 fueron por *P. falciparum*, 1 por *P. vivax* y otro por *P. malariae* (ANEXO I).

La distribución por región de contagio y especie de los casos confirmados importados se muestra en la tabla 2. El 93,6% de los casos de África fueron debidos a *P. falciparum*, en tanto que los de Asia y América se debieron principalmente a *P. vivax* (79,0% y 60,5%, respectivamente).

Tabla 2. Distribución de casos confirmados de paludismo importado por continente de contagio y especie de *Plasmodium*. España. 2014-2017.

	<i>P. falciparum</i> n (%)	<i>P. vivax</i> n (%)	<i>P. ovale</i> n (%)	<i>P. malariae</i> n (%)	Mixtas n (%)	Total especie conocida	<i>Plasmodium</i> spp	TOTAL
África	2436 (93,6)	27 (1,0)	78 (3,0)	48 (1,8)	13 (0,5)	2602	165	2767
Asia	9 (11,1)	64 (79,0)	3 (3,7)	5 (6,2)	0	81	5	86
América	14 (36,8)	23 (60,5)	1 (2,6)	0	0	38	2	40
Australia y Pacífico	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0	0	5	1	6
Total procedencia conocida	2462 (90,3)	116 (4,3)	82 (3,0)	53 (1,9)	13 (0,5)	2726	173	2899
Procedencia desconocida	20 (80,0)	3 (12,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0	25	46	71
TOTAL	2482 (90,2)	119 (4,3)	83 (3,0)	54 (2,0)	13 (0,5)	2751	219	2970

Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

Clínica y evolución

Se dispuso de información sobre clínica en 1922 casos (64,0%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea y escalofríos (tabla 3).

El 75,3% de los casos (2166/2875) precisaron ser hospitalizados. La proporción de hospitalizaciones según grupo de edad y sexo fue superior al 80% en menores de 11 años tanto en hombres como en mujeres (figura 5). Según la especie de *Plasmodium*, la proporción más elevada de hospitalizaciones tuvo lugar en las infecciones por *P. vivax* (79,3% hospitalizan), *P. falciparum* (77,5%) y en las infecciones mixtas (76,9%) (figura 6). La proporción de hospitalizaciones según tipo de viaje fue menor en los inmigrantes (68,2% hospitalizan) que en el resto de grupos.

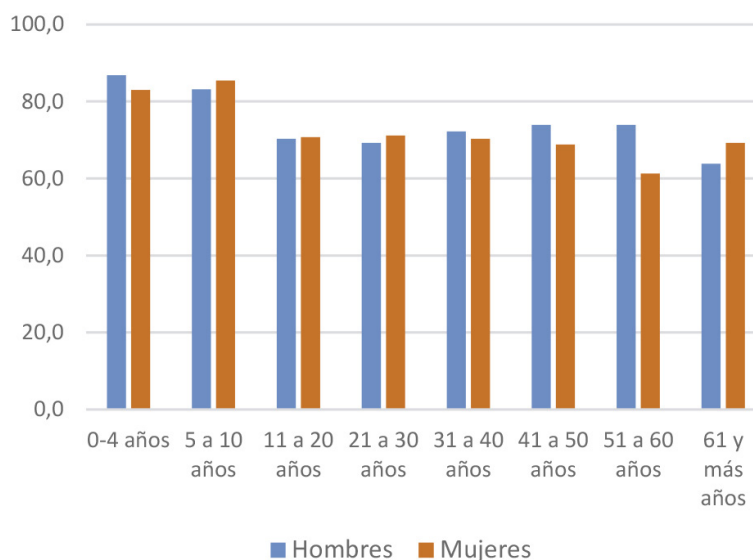
Tabla 3. Signos/síntomas declarados en casos de paludismo. España, 2014-2017.

Signo/síntoma	Nº de casos	%*
Fiebre	1783	92,8
Cefalea	831	43,2
Escalofríos	701	36,5
Náuseas	362	18,8
Sudoración	280	14,6
Anemia	170	8,8
Esplenomegalia	48	2,5
Hepatomegalia	47	2,4
Encefalopatía	20	1,0

N=1922. Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

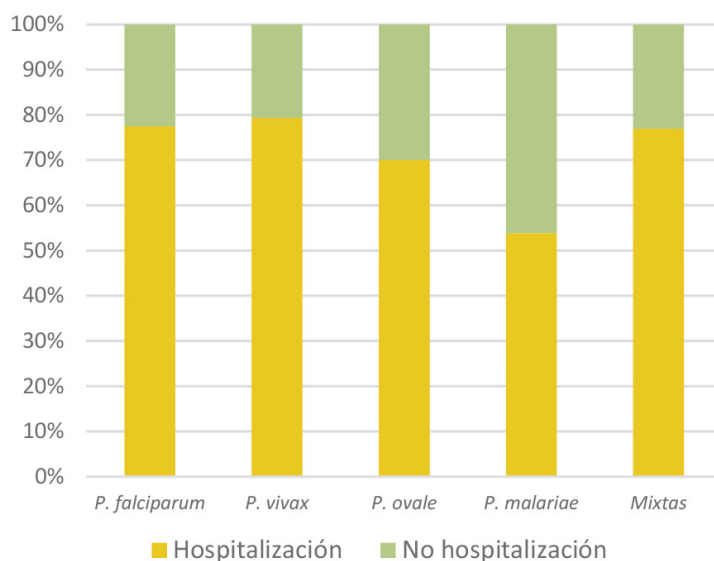
Hubo 15 defunciones, todas ellas debidas a infecciones por *P. falciparum* contraídas en África (14) y en Papúa Nueva Guinea (1).

Figura 5. Distribución de porcentaje de casos de paludismo hospitalizados sobre el total (dato conocido) según grupo de edad y sexo. España, 2014-2017.



Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

Figura 6. Distribución de porcentaje de casos de paludismo según necesidad de hospitalización y especie de *Plasmodium*. España. 2014-2017.

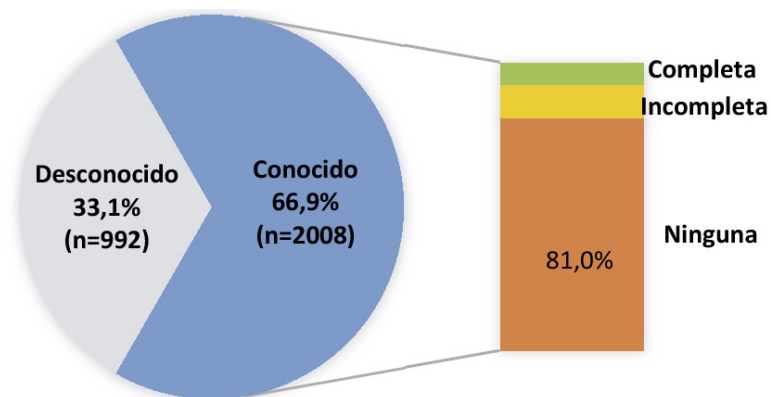


Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

Quimioprofilaxis (paludismo importado)

Disponíamos de información sobre toma de quimioprofilaxis en el 66,9% de los casos importados (2008/3000). De ellos, sólo el 19,0% inició alguna, y el 7,8% la realizó de forma completa (figura 7). El porcentaje de casos con información desconocida acerca de la toma de quimioprofilaxis (figura 8) fue mayor entre los inmigrantes (56,5%).

Figura 7. Distribución de casos de paludismo importado según toma de quimioprofilaxis. España. 2014-2017.

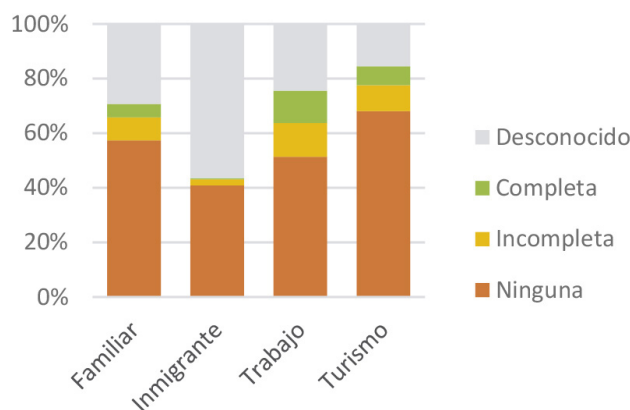


Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

Diagnóstico de laboratorio

De los casos confirmados con información disponible de laboratorio (2401/2975; 80,7%), se diagnosticaron por visualización del parásito 1049 (43,7%), por test antigénico de diagnóstico rápido 444 (18,5%), por detección de ácido nucleico 195 (8,1%), y por combinación de métodos 711 (29,6%).

Figura 8. Distribución de casos de paludismo importado según motivo de viaje y quimioprofilaxis. España 2014-2017.



Fuente: RENAVE, declaración individualizada.

4. DISCUSIÓN

El paludismo es en la actualidad la enfermedad importada más frecuente en España, y se dispone de información individualizada exhaustiva en el nivel nacional de los últimos años. A pesar del menor número de territorios en los que la enfermedad es endémica en el mundo desde el año 2000 y de la disminución de morbi-mortalidad en dichas zonas⁽¹¹⁾, la tendencia del número de casos importados notificados a la RENAVE ha sido ascendente.

La evolución de las notificaciones ha sufrido variaciones a lo largo del período de estudio. Es probable que en ella hayan influido diferentes aspectos, como la generalización de técnicas moleculares y de diagnóstico rápido, que permiten diagnosticar en ausencia de personal entrenado en microscopía para *Plasmodium*. La evolución ascendente en las notificaciones, en especial las que se realizan de forma individualizada, que en los últimos años supera a la declaración agregada, indica una mejora progresiva de la misma. Otro importante factor a considerar sería el flujo migratorio y de viajeros desde y hacia países endémicos para paludismo. De una parte, la inmigración de países endémicos sufrió una disminución marcada de 2008 a 2009 y de menor magnitud aunque progresiva entre 2009 y 2013, con una pequeña recuperación desde 2013, lo cual no parece corresponderse con la evolución ascendente de las notificaciones desde 2009, aunque sí ha podido contribuir desde 2013. De otra, la emigración de españoles posterior a la crisis económica superó a la entrada de inmigrantes (saldo migratorio negativo) desde 2010 a 2014⁽¹⁷⁾. Aunque los destinos principales fueron europeos o norteamericanos, un mayor número de españoles en estancias laborales largas, algunos en regiones endémicas de paludismo, pudo contribuir en alguna medida al aumento de casos, asumiendo que esta población regresa al enfermar para tratarse en España. Por último, en relación a los movimientos turísticos, el número de pasajeros internacionales en aeropuertos españoles se redujo en 2009 y 2010 y posteriormente, desde 2013, se ha incrementado de forma mantenida⁽¹⁸⁾.

El mayor número de notificaciones corresponde a los meses de verano, en ellos tienen lugar los mayores movimientos de viajeros y la llegada de un mayor número de inmigrantes. La temporada de mayo a octubre coincide además con los meses de mayor actividad del vector en nuestro país, y con la época de lluvias en África occidental. No obstante, la mayoría de casos son debidos a *P. falciparum*, para cuya transmisión *An. atroparvus* es poco competente, por lo que el riesgo de malaria introducida se considera bajo⁽¹⁵⁾.

Madrid y Cataluña, en las que confluyen cifras elevadas de población concentradas en grandes ciudades con el mayor número de movimientos internacionales y gran número de residentes no españoles, se mantienen como las CCAA con mayor número de notificaciones. También lo hacen con respecto a períodos anteriores la distribución por edad y sexo, con un predominio de casos en hombres en edades medias, y es congruente con las notificaciones de malaria importada de otros países de nuestro entorno^(12, 19-21).

Destaca como lugar de contagio el continente africano en el 95% de los casos, y Guinea Ecuatorial es el país más frecuente de infección, seguido por otros países del este de África. Las personas que viajan en visita a familiares a estos destinos serían los grupos de mayor riesgo para contraer paludismo grave por *P. falciparum*, especialmente si se trata de niños, inmunodeprimidos o de embarazadas. El segundo grupo más frecuente entre los casos notificados, es el de los inmigrantes recién llegados, entre los que es común que la gravedad sea menor debido a la semi-inmunidad frente al parásito, pero que pueden actuar como reservorio durante más tiempo debido a formas asintomáticas o paucisintomáticas y a un mayor retraso en el diagnóstico y tratamiento por menor acceso al sistema sanitario⁽²²⁾.

En relación a las medidas de prevención, cabe destacar la escasa información en la encuesta sobre toma de quimioprofilaxis (ausente en el 33% de los casos). En el 67% con dato conocido, llama la atención la muy baja frecuencia de toma de quimioprofilaxis en todos los tipos de viajeros. Para la prevención de la malaria importada, la asistencia a consultas antes del viaje ha demostrado disminuir el riesgo de paludismo y de enfermedad grave independientemente del sexo, la edad, el motivo y el destino del viaje, aunque la población que menos asiste a las mismas son los que viajan en visitas a familiares^(23,24). En todos ellos se debería incidir en la importancia de las medidas de prevención frente a la picadura de mosquitos y la correcta cumplimentación de la quimioprofilaxis. El abordaje, además, debería desarrollar estrategias adecuadas de captación antes del viaje a este grupo de población, los residentes originarios de África subsahariana o su descendencia, y programas de diagnóstico y tratamiento precoz en inmigrantes recién llegados.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann DL,, American Public Health Association. Control of communicable diseases manual. 20th ed. Washington DC: David L. Heymann, MD; 2015.
2. White, NJ. Malaria. Lancet. 2014;383:723-35.
3. Baird JK. Evidence and Implications of Mortality Associated with Acute Plasmodium vivax Malaria. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):36-57.
4. Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, et al. Global Epidemiology of Plasmodium vivax. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(6_Suppl):15-34.
5. Naing C, Whittaker MA, Wai VN, Mak JW. Is Plasmodium vivax Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(8):e3071.
6. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. Clin Microbiol Rev. 2013;26(2):165-84.
7. Barber BE, Grigg MJ, William T, Yeo TW, Anstey NM. The Treatment of Plasmodium knowlesi Malaria. Trends Parasitol. marzo de 2017;33(3):242-53.
8. Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. Plasmodium malariae and Plasmodium ovale – the ‘bashful’ malaria parasites. Trends Parasitol. 2007;23(6):278-83.
9. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. Cell. 2016;167(3):610-24.
10. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika A, Shafiqul-Alam M, Amodu O, et al. A Worldwide Map of Plasmodium falciparum K13-Propeller Polymorphisms. N Engl J Med. 2016;374:2453-64.
11. World Health Organization. World malaria report 2018 [Internet]. 2018 [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. Annual Epidemiological Report for 2015 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018 [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2015>
13. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de paludismo. 2013.
14. Velasco E, Gomez-Barroso D, Varela C, Diaz O, Cano R. Non-imported malaria in non-endemic countries: a review of cases in Spain. Malar J [Internet]. 2017 [citado 31 de octubre de 2017];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492460/>

15. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015. 2015.
16. Departamento de Parasitología de la Escuela Nacional de Sanidad. Paludismo 1975-1980. Bol Epidemiológico Sem. 1981;1508:337-9.
17. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [citado 26 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
18. Boletín estadístico online - Información estadística - Ministerio de Fomento [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fomento.gob.es/be/?nivel=2&orden=03000000>
19. Velasco E, Díaz O, Rodríguez E. Cincuenta años sin paludismo. Bol Epidemiológico Sem. 2014;22(8):91-6.
20. Centre National de référence du Paludisme. France. Rapport d'activités 2015 de l'année d'exercice 2015 [Internet]. 2015 [citado 25 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.pasteur-cayenne.fr/wp-content/uploads/2015/06/2015-04-20-RA_CNR_Paludisme_2014.pdf
21. Public Health England. Malaria imported into the United Kingdom: 2016 [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/636783/Malaria_imported_into_UK_2016_FINAL.pdf
22. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Migration and Malaria in Europe. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2012 [citado 29 de noviembre de 2017];4(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335816/>
23. Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1185-1193.
24. Schlegelhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):55-64.

ANEXO I. CASOS DE PALUDISMO NO IMPORTADO. ESPAÑA, 1964-2017

	Clasificación	Año	Especie	Nº casos	Datos epidemiológicos relevantes
Paludismo introducido		2010	<i>P. vivax</i>	1	El caso residía en área con presencia de <i>A. atroparvus</i> . No había casos notificados en los años previos
		2014	<i>P. vivax</i>	1	Había concordancia en el tipado molecular del caso con otro importado con antecedente de viaje a Pakistán
Paludismo de aeropuerto		1984	<i>P. falciparum</i>	1	El caso visitó a un familiar que residía a menos de 6 km del aeropuerto de Madrid-Barajas
		2001	<i>P. ovale</i>	1	El caso residía cerca de dos aeropuertos internacionales (a 4 y 18 km, respectivamente)
Paludismo congénito		1999	<i>P. falciparum</i>	1	La madre estuvo expatriada en Guinea Ecuatorial hasta el 8º mes de embarazo
		2007	<i>P. vivax</i>	1	La madre, asintomática, llegó a España un año antes, procedente de Senegal
		2009	<i>P. falciparum</i>	1	La madre era de Guinea Ecuatorial
		2011	<i>P. falciparum</i>	1	La madre estuvo expatriada en Guinea Ecuatorial hasta el 6º mes de embarazo
		2014	<i>P. falciparum</i>	1	La madre había viajado a Guinea Ecuatorial en visita familiar
Paludismo inducido	Transfusional	1971	<i>P. vivax</i>	54	43 casos transfundidos con sangre total y 11 plasmaféresis. Banco de sangre cuyos donantes procedían de distintos lugares de África: Argelia, Marruecos y Guinea Ecuatorial
		1987	<i>P. falciparum</i>	1	El donante había viajado a la República Democrática del Congo
		1997	<i>P. falciparum</i>	1	El posible donante era originario de África Central y había viajado varias veces a su país
		2002	<i>P. falciparum</i>	1	Donante desconocido
	Post-trasplante	2005	<i>P. vivax</i>	3	El donante había vivido en Colombia hasta el año previo. Un receptor sintomático y dos con frotis positivos
		2005	<i>P. vivax</i>	2	Donante de Bolivia. Ambos receptores sintomáticos
		2005	<i>P. vivax</i>	1	Donante de Ecuador. Receptor sintomático
		2013	<i>P. falciparum</i>	3	Donante procedente de Mali un año antes. Dos receptores sintomáticos y uno con test rápido positivo
		2014	<i>P. ovale</i>	1	El donante había viajado a Guinea Ecuatorial
	Parenteral	1984	<i>P. vivax</i>	5	Habían compartido agujas con personas con antecedente de viaje a Guinea Ecuatorial
		1986	<i>P. falciparum</i>	2	Habían compartido agujas con personas con antecedente de viaje a Guinea Ecuatorial
	Otro contagio nosocomial o laboratorio	1978	<i>P. falciparum</i>	1	Enfermera contagiada a partir de paciente infectado
		1998	<i>P. falciparum</i>	1	El caso compartió habitación y personal de enfermería con un enfermo de paludismo
		2010	<i>P. falciparum</i>	1	El caso compartió habitación y personal de enfermería con un enfermo de paludismo
		2011	<i>P. falciparum</i>	1	El caso compartió habitación con un enfermo de paludismo. La biología molecular en ambos fue coincidente
2016		<i>P. falciparum</i>	1	El caso coincidió en urgencias hospitalarias con enfermo de paludismo. Biología molecular no concluyente	
2017		<i>P. falciparum</i>	1	Trabajador de laboratorio en contacto con muestras infectadas	

Adaptado y traducido de Velasco y cols. (14) y actualizado con casos de la RENAVE hasta 2017.