



CAMBIO CLIMÁTICO Y POSIBLE REEMERGENCIA  
DE MALARIA EN EUROPA Y ESPAÑA. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.

Facultad ciencias de la Salud  
Grado en Medicina  
Curso académico 2022-2023

**Autora:** Aránzazu Company Valdeolivas

**Tutora:** Rosa de Llanos Frutos

*En Castellón, 2 de junio 2023*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a **Rosa de Llanos Frutos**, por haberme guiado, apoyado y facilitado el proceso de elaboración de la presente revisión, estoy segura que sin su apoyo y seguimiento esto no hubiera sido posible. Gracias.

Finalmente, agradecer el apoyo incondicional de toda mi familia, pareja y amigas, pero especialmente gracias a mis padres, por ser la fuerza y la guía en este camino para alcanzar la meta tan deseada. Mis logros serán siempre vuestros logros y sobretodo como dijo “Seneca”:

*“La suerte aparece cuando la preparación se encuentra con la oportunidad”*

**ÍNDICE**

<b>2. ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>4. ABSTRACT .....</b>	<b>7</b>
<b>5. EXTENDED SUMMARY .....</b>	<b>8</b>
<b>6. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
6.1 JUSTIFICACIÓN .....	20
<b>7. METODOLOGÍA .....</b>	<b>22</b>
7.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	23
7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	24
7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	26
7.5 SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	27
7.6 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE ESTUDIOS INDIVIDUALES .....	28
7.7 ANÁLISIS CUANTITATIVO .....	29
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	30
8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS .....	31
8.3 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO.....	37
8.3.1 SÍNTESIS DE LA EVALUACIÓN DE SESGOS.....	38
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
9.1: PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	46
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>11 . BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>50</b>
<b>12. ANEXOS: .....</b>	<b>57</b>

## 2. ABREVIATURAS

- **IPCC:** Grupo intergubernamental de expertos sobre el cambio climático.
- **°C:** Grados centígrados.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **An. :** *Anopheles*.
- **P. :** *Plasmodium*.
- **EDO:** Enfermedad de declaración obligatoria.
- **PEcO:** Población – exposición – outcome.
- **EIP:** Periodo de incubación extrínseco.
- **MesH:** Medical subject headings.
- **GMR:** Gradient Model Risk.
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística.
- **SIG:** Sistemas de Información Geográfica.
- **CVr:** Capacidad vectorial relativa.
- **GCM:** Modelos climáticos globales.
- **VECTRI:** modelo comunitario de enfermedades transmitidas por vector.
- **MIASMA:** acrónimo ideado para referirse a varios modelos, que abordan los impactos en la salud de los cambios atmosféricos globales: cambio climático y enfermedades transmitidas por vectores (dengue, malaria y esquistosomiasis).
- **MALGDB:** base de datos geográfica de Malaria.
- **R0:** tasa de reproducción básica.
- **TP:** Potencial de transmisión.
- **QuADs:** “Quality assesment with diverse studies”.
- **QATSDD:** “Quality assesment tool for studies with diverse designs”.

### 3. RESUMEN

**Introducción:** El cambio climático y su relación con diferentes enfermedades transmitidas por vectores es objeto de estudio por la comunidad científica. El patrón estacional que exhiben dichas enfermedades, especialmente la malaria, muestra una clara sensibilidad al clima, pudiendo alcanzar un papel relevante en el ciclo biológico tanto del vector como del parásito causante de la enfermedad.

**Objetivos:** Conocer si el cambio climático puede suponer un riesgo para la reaparición de casos autóctonos de malaria en España y en otros países Europeos, así como evaluar el riesgo epidemiológico y la distribución de los diferentes vectores de malaria en Europa y España bajo el actual cambio climático.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed y Scopus, aplicando los criterios de elegibilidad y por medio de la introducción de palabras clave. A continuación, se elaboró una tabla estandarizada con la extracción de los datos más relevantes y se llevó a cabo un análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta QuADS.

**Resultados:** Se seleccionaron 14 estudios publicados entre 1990 y 2023. Con respecto a las variables climáticas estudiadas, los resultados aportan que la temperatura influye, tanto en el vector como en el parásito, mostrando una relación positiva, con respecto al aumento en el riesgo de una posible transmisión de malaria, y pronosticando los mayores cambios en la transmisión del vector en regiones de “anophelismo sin malaria” como son áreas del Sur de Europa y España.

**Conclusiones:** El vínculo del cambio climático en la transmisión de la malaria está demostrado, siendo la temperatura una de las variables más estudiadas, mostrando una relación positiva, pero no lineal. Es por ello que debe ser considerada como un cofactor en el riesgo de malaria, contemplando otras variables climáticas y no climáticas.

**Palabras clave:** cambio climático, malaria, *Plasmodium falciparum*, Global warming, España y Europa.

## 4.ABSTRACT

**Introduction:** Climate change and its relationship with different vector-borne diseases are being studied by the scientific community. The seasonal pattern exhibited by many vector-borne diseases, especially malaria, shows a clear sensitivity to climate, potentially playing a relevant role in the biological cycle of both the vector and the disease-causing parasite.

**Objectives:** To determine whether climate change can pose a risk for the reemergence of indigenous malaria cases in Spain and other European countries, as well as to assess the epidemiological risk and distribution of different malaria vectors in Europe and Spain under current climate change.

**Methodology:** A systematic search was conducted in Pubmed and Scopus, applying eligibility criteria and using keywords. Subsequently, a standardized table with the most relevant data was compiled, and a risk of bias analysis was carried out using the QuADS tool.

**Results:** Fourteen studies published between 1990 and 2023 were selected. Regarding the studied climate variables, the results have shown that temperature influences both the vector and the parasite, exhibiting a positive relationship with increased risk of potential malaria transmission and predicting the greatest changes in vector transmission in regions of "malaria-free anophelism," such as southern Europe and Spain.

**Conclusions:** The link between climate change and malaria transmission is proven, with temperature being one of the most studied variables, demonstrating a positive but nonlinear relationship. Therefore, it should be considered as a co-factor in malaria risk, taking into account other climate and non-climate variables.

**Keywords:** climate change, malaria, *Plasmodium falciparum*, global warming, Spain and Europe.

## 5. EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Climate change is defined as the global variation in Earth's climate, resulting from both natural causes and human activities, affecting climate parameters such as temperature, precipitation, cloudiness, etc. The IPCC report provided by the international group of experts on climate change in 2019 predicts that with a global warming of 1.5°C to 2°C, the risk of vector-borne diseases, especially malaria, will increase, resulting in changes in their geographical range. Climate factors, such as temperature and precipitation, influence the survival and longevity of mosquitoes, the rate of parasite and vector multiplication, and malaria transmission. This demonstrates the seasonal pattern characteristic of many of these diseases, particularly malaria, highlighting their sensitivity to climate. Therefore, climate change is a major focus of study in the current context. In Europe and Spain, vector-borne diseases have undergone significant changes during the 21st century, with the presence of widely distributed *Anopheles* mosquito hotspots around Mediterranean regions and optimal environmental conditions for completing the sporogonic cycle, with climate change being one of the main driving factors.

**Objectives:** The main objective was to evaluate whether climate change and the situation of "malaria-free anophelism" in our country could pose an increased risk of potential indigenous malaria cases in Spain and other European countries. Additionally, the epidemiological risk of malaria and the distribution of different vectors in relation to current climate change in Spain and other European countries were also assessed.

**Methods:** The systematic research and database search process using Pubmed and Scopus was conducted from November 2022 to February 2023. Keywords such as "climate change," "malaria," "*Plasmodium falciparum*," "global warming," "Spain," and "Europe" were used. From the total number of articles found, those meeting the proposed inclusion criteria were selected: studies written in Spanish and English, focused on Europe and Spain, and related to malaria epidemiology and its relationship with climate change, as well as articles related to the spatial and temporal distribution of the *Anopheles* mosquito. Articles that did not meet the aforementioned inclusion criteria or

focused on malaria in mammalian animals and animal research were excluded. Subsequently, after a critical reading of the selected articles, a standardized table was created to extract the following data: title, lead author, publication year and country, study type, study period, objectives, methodology, and results. Finally, the QuADS tool was used to assess the risk of bias in the selected articles in this review.

**Results:** After an exhaustive literature search, the final sample consisted of 14 articles published between 1990 and 2023. The majority of studies consider temperature as one of the factors involved in the epidemic potential of malaria. The results indicate that the mosquito bite rate, adult mosquito mortality, parasite development rate, and vector competence are sensitive to temperature, concluding that climate influences the life cycle of vectors. Based on future climate models, it is projected that areas with the greatest potential for epidemic changes, due to temperature increase, are regions where the *Anopheles* vector is present but do not experience epidemic or endemic transmission. However, these regions possess climatic conditions suitable for completing the sporogonic cycle in the vector, particularly in temperate climate areas like southern and central Europe.

However, although it is established that the relationship between temperature and its influence on the epidemiology of malaria is positive, it cannot be considered a causal relationship and should therefore be seen as one variable among others to consider in the increase risk of possible malaria transmission in both Europe and Spain. In fact, several studies provide results showing the influence of other variables on the augmented risk of malaria, including variables such as precipitation, ecosystem conditions (coastal areas, artificial irrigation), as well as non-climatic factors such as migration flows, socioeconomic level, and healthcare systems, which are considered variables that influence the vulnerability of a region.



**Conclusion:** Climate change, whose main cause is global warming, is one of the greatest challenges faced today, and its consequence will be reflected in an increase in vector-borne diseases such as malaria. The 14 articles selected in this review establish the relationship between climate change and malaria, agreeing that changes temperatures and precipitation will contribute to creating favorable environmental conditions for the vector, forming areas of high receptivity for malaria and increasing the risk of local transmission. However, a low risk of resurgence is also established in relation to the influence of other variables involved in the vulnerability of a region, such as socioeconomic level, healthcare systems, and migration flows. Therefore, the results of this review and the identification of different variables linked to malaria transmission, in addition to climatic variables, would recommend to conduct further epidemiological studies.

## 6. INTRODUCCIÓN

El cambio climático que acontece en la actualidad y su vínculo con diferentes enfermedades transmitidas por vectores es motivo de estudio por la comunidad científica(1)(2). El cambio climático es definido como la variación global del clima de la tierra, debido tanto a causas naturales como a la acción del hombre, afectando sobre parámetros climáticos como: temperatura, precipitaciones, nubosidad, etc..(3) Muchas de las enfermedades transmitidas por vectores exhiben un patrón estacional, siendo esto muestra de una sensibilidad al clima, por el cual se ven afectados tanto vectores como los patógenos transmitidos por estos(1)(2)(4).

El informe especial del IPCC aportado por el grupo internacional de expertos sobre el cambio climático en 2019 (5); establece que las actividades humanas han supuesto un aumento de aproximadamente 1,0°C en las temperaturas globales con respecto a niveles preindustriales, con un nivel de “confianza alto” de alcanzar un aumento de hasta 1,5°C entre 2030 y 2052. Basándonos en las evidencias que nos aporta el informe IPCC, se calcula que con un calentamiento global de 1.5°C a 2°C se verán aumentados los riesgos de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria y el dengue, lo que implica cambios en cuanto a su alcance geográfico(5).

El comité de Expertos en Zoonosis definió en 1951 las enfermedades zoonóticas como “enfermedades e infecciones que se transmiten naturalmente entre los animales vertebrados y el hombre”(6). Los mecanismos de transmisión son complejos y variados permitiendo agruparlas en (7):

- **Zoonosis no alimentarias:** aquellas transmitidas de un animal al hombre a través de un vector o sin la presencia de este. Estas pueden ser a su vez por contacto con el animal (rabia, hidatidosis, psitacosis, etc..) o transmitidas a través de vectores como mosquitos (malaria, leishmaniosis, etc..) o garrapatas (enfermedad de Lyme).
- **Zoonosis alimentarias:** Cuya vía de transmisión está asociada al consumo de alimentos (Salmonelosis, Listeriosis, etc..).

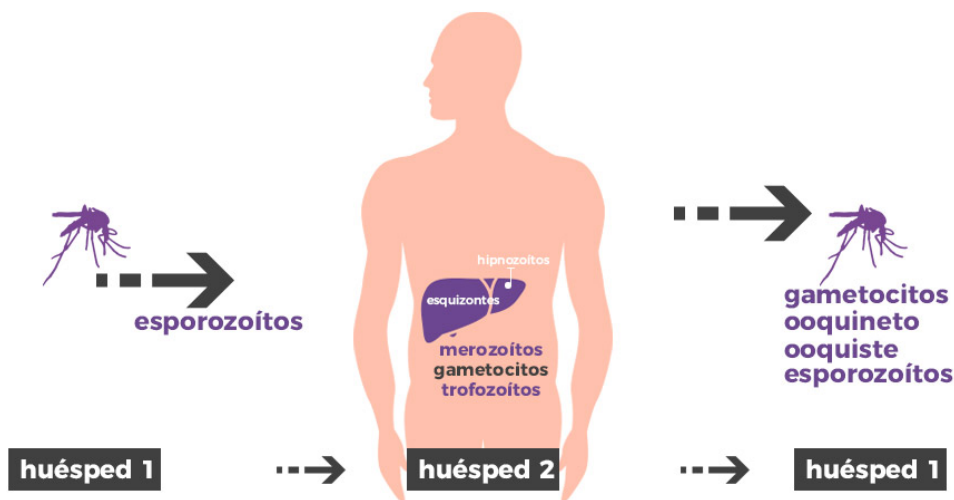
La presente revisión se centra en la “Malaria” o “Paludismo” considerada como una zoonosis no alimentaria, según la clasificación descrita en el párrafo anterior, transmitida por vectores, y considerada de las más extendidas del planeta. Esta patología causa altos niveles de morbilidad y mortalidad en los seres humanos a nivel mundial. Además estando considerado el cambio climático por diversos estudios, como un factor, que altera el patrón en las tasas de infección a nivel global, pudiendo afectar en la incidencia, la transmisión estacional y el rango geográfico de diversas enfermedades transmitidas por vectores, entre ellas la del presente estudio ((8)-(9)-(10)).

### CONCEPTUALIZANDO LA MALARIA

El **paludismo o malaria** es definido por la “OMS” como: “*Enfermedad febril aguda provocada por parásitos de Plasmodium, que se propagan a las personas a través de la picadura de mosquitos del género Anopheles hembra infectados*”(11). En el marco conceptual que nos movemos se hace necesario describir correctamente la terminología del paludismo, en base a las últimas actualizaciones llevadas a cabo por la “OMS”; en la cual se describe “caso de paludismo” como: *la aparición de una infección palúdica en una persona en la que se ha confirmado la presencia de parásitos de paludismo mediante pruebas diagnósticas; pudiendo ser clasificados como autóctonos, inducidos, así como sintomáticos o asintomáticos*. Para la presente revisión es de relevancia describir el concepto de “caso adquirido localmente” que es aquel *caso de paludismo contraído localmente y transmitido por mosquitos y que a su vez pueden ser autóctonos o introducidos*; siendo este último el que se vincula directamente con un caso importado conocido(12). El mosquito *Anopheles*, constituye el vector de transmisión, alojando en su interior el parásito responsable de la malaria, el *Plasmodium sp.* Las especies de “*Plasmodium*” son numerosas, con ciclos de vida similares, con un artrópodo como vector y una especificidad de huésped, pudiendo infectar a otros animales vertebrados (aves, reptiles y roedores). *Plasmodium* causa la malaria en humanos, cuando la persona es contagiada por una de las 5 especies que afectan al género humano: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale wallikeri*, *Plasmodium ovale curtisi* y *Plasmodium malariae* ((6)-(13)-(14)).

## CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO

El reservorio más importante de la malaria es el hombre, comenzando la infección mediante la inoculación del *Plasmodium*, por medio de la picadura del mosquito hembra *Anopheles* (15). Como se puede observar en la **Figura 1**; para llevar a cabo el desarrollo de su ciclo vital, *Plasmodium* requiere de 2 huéspedes. Inicialmente el microorganismo infecta a la hembra del mosquito *Anopheles* (huésped 1), alojándose en el tubo digestivo y glándulas salivales, pasando por tanto a ser portador de una de las cinco especies de *Plasmodium*, y desde donde se producirá la transmisión al segundo huésped, el ser humano.



**Figura 1:** Ciclo vital/evolutivo del *Plasmodium* (7).

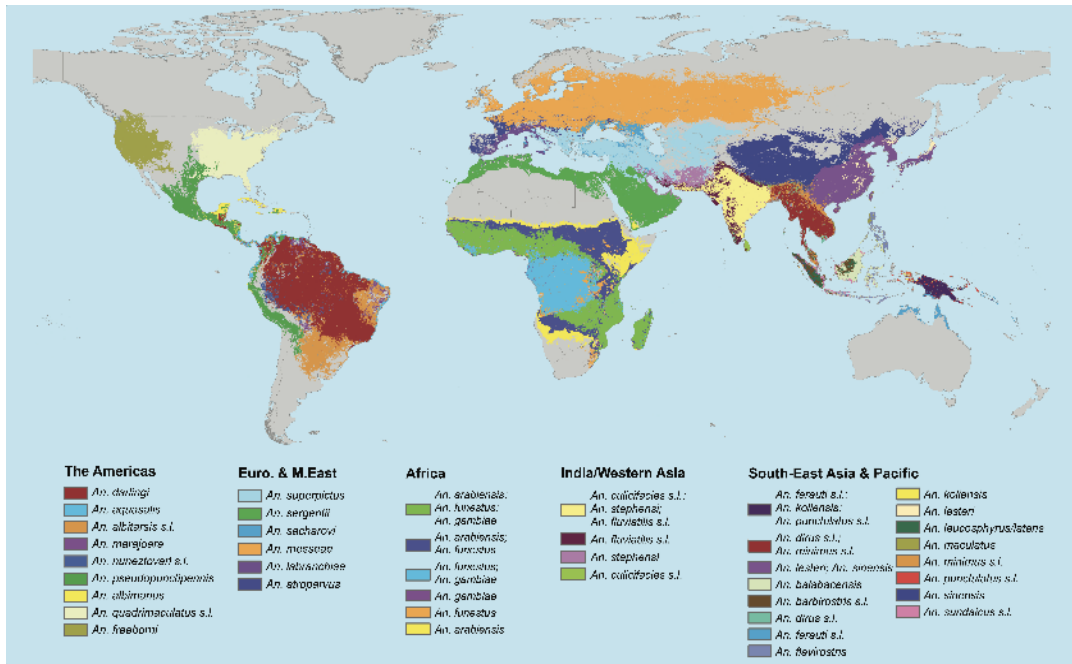
El parásito inoculado mediante la picadura en el ser humano, alcanza el torrente sanguíneo, invadiendo las células hepáticas y uniéndose a receptores de membrana del hepatocito. Una vez en el hígado, *Plasmodium* madura, adoptando una nueva fase: el esquizonte (13). Los síntomas de infección de malaria, se inician con la ruptura del *esquizonte hepático* y su consecuente liberación de *merozoítos* a la circulación sistémica, donde invaden glóbulos rojos, multiplicándose los parásitos y liberando nuevos *merozoítos*, que invadirán nuevos glóbulos rojos perpetuando así un ciclo asexual que se repetirá una y otra vez. En el ciclo de eritrocitos se produce la transformación de algunos parásitos en gametocitos masculinos y femeninos, siendo estas las formas infectivas que adquieren las especies de mosquitos anofelinos.

En el intestino de las especies anofelinas se lleva a cabo la formación del cigoto, que evolucionará en forma de *ooquinetos*, para posteriormente alcanzar la fase de *ooquiste* comenzando así la producción de miles de *esporozoítos*, futuros inoculados en nuevos seres humanos. ((7)-(16))

Tras la ingesta de sangre, aproximadamente 1-2 semanas tras haber ingerido los gametocitos, el mosquito se convierte en infeccioso, dicho periodo se encuentra muy influido por la temperatura externa. La temperatura es un regulador vital en cada una de las etapas, tanto en el desarrollo como crecimiento del parásito, determinando el final o inicio de la siguiente etapa, regulando de este modo el ciclo gonotrófico (17). Como se acaba de mencionar, la fase de desarrollo del parásito es muy dependiente de la temperatura, por lo que con el aumento de las temperaturas, principalmente en climas templados, dicha tasa de desarrollo se acortará, aumentando así las posibilidades de transmisión (18). De este modo el desarrollo de *P.vivax* dentro del mosquito se produce a una temperatura ambiental más baja que la necesaria en el desarrollo de *P.falciparum*; motivo por el cual se puede explicar la dominancia de *P.vivax* fuera de regiones tropicales y subtropicales (15)(19). Los factores climáticos, en especial la temperatura y las precipitaciones, como se ha nombrado anteriormente, presentan un papel muy importante en la supervivencia y longevidad de los mosquitos, con gran influencia en la tasa de multiplicación del parásito en el vector, lo que en última instancia afecta a la transmisión de la malaria(20)(17). De este modo se ha podido observar en diversos estudios, que en países de temperaturas más frías, los mosquitos y parásitos, han desarrollado estrategias para sobrevivir tanto en la estación fría, invierno, como en la estación cálida de verano (21).

## EL VECTOR Y SU DISTRIBUCIÓN MUNDIAL

Los protozoos de la malaria humana son transmitidos por un díptero de la familia *Culicidae* y del género *Anopheles*. Dentro de dicho género se incluyen cerca de 500 especies, siendo aproximadamente unas 70 las especies con capacidad de transmitir parásitos de la malaria humana, 41 de las cuales se consideran vectores dominantes capaces de transmitir la malaria, siendo esto motivo de gran preocupación para la salud pública (22).



**Figura 2:** Distribución mundial de los vectores dominantes del paludismo (18).

En la **Figura 2** podemos observar la distribución de los distintos vectores a escala mundial. Basándonos en que el área geográfica de interés en la presente revisión es la región Europea y España; podemos observar que en la región Europea predominan: *An messeae*, *An labranchiae*, *An superpictus* y *An. Artroparvus*, presentados en el mapa mediante el color naranja, morado, azul y violeta respectivamente(15)(22).

Tanto el agente de la enfermedad (*Plasmodium*) como los vectores (mosquitos) se ven ampliamente afectados por los diferentes determinantes climáticos, siendo considerado el calentamiento global como un riesgo potencial para el resurgimiento de la malaria en el hemisferio norte ((23)-(24)).

## SITUACIÓN MUNDIAL DE LA MALARIA

El informe mundial sobre paludismo “World Malaria report 2022” estima que en 2021 hubo 247 millones de casos de malaria en 84 países, donde la enfermedad es endémica, suponiendo un aumento con respecto a los 245 millones de 2020. La mayoría de los casos de malaria se registran en África (92%), Asia Sudoriental (5%) y Mediterráneo Oriental (2%) (25). Las infecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* suponen la mayor carga mundial de paludismo(26). Se estima que unas 600.000 personas siguen muriendo de paludismo cada año, pese a los diferentes esfuerzos de control que implementan los diferentes países para su erradicación y control (25). Dichos esfuerzos se ven dificultados por los diferentes obstáculos que han ido surgiendo en las últimas décadas, como son la aparición de resistencias a las mosquiteras tratadas con insecticidas, la resistencia a medicamentos antipalúdicos, los falsos negativos en los resultados de determinadas pruebas de diagnóstico, así como la invasión y propagación del mosquito “*Anopheles stephensi*”, especie que se adapta con gran facilidad a los entornos urbanos, suponiendo este un riesgo real en la lucha actual (27). Entre 2019 y 2021, se estima que 13,4 millones de casos adicionales se atribuyeron a las interrupciones durante la pandemia de “Covid 19”, dicha pandemia forma parte de los distintos desafíos que los sistemas de salud deben enfrentar en la lucha para la erradicación de la malaria, dentro de los cuales se engloba el efecto potencial del cambio climático en la propagación de la enfermedad (27).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA EN EUROPA

Desde 2015 la región Europea de la OMS está libre de malaria(27). A pesar de la erradicación en las décadas de 1960-1970, en Europa todavía están presentes los vectores anofelinos (9)(28), cuya capacidad vectorial de cada especie, está sujeta a diferencias geográficas y ecológicas locales, con un marcado gradiente de norte a sur, que indica que la mayoría de los vectores potenciales de la malaria están relacionados con el clima cálido Mediterráneo (29). De este modo las especies : *An.hyrcanus sl*, *An. labranchiae*, *An.plumbeo* y *An.sacharovi* pueden considerarse como vectores de importancia y *An.messeae/daciae* y *An.maculipensis*, especies de importancia moderada,

pero con gran difusión. Finalmente *An.Atroparvus* y *An.superpicto*, son considerados vectores de menor importancia por su baja antropofilia (28)(29). En 2019 se notificaron 8641 casos de paludismo en Europa, siendo confirmados 8638 casos (aproximadamente un 99%)(27). Se informaron nueve casos confirmados como adquiridos en la UE, dos de ellos en Alemania y Grecia, infectados por transmisión vectorial y otros dos en España y Francia, de los cuales se desconoce la vía de transmisión. Por último, en Países Bajos se declaró un caso de transmisión en laboratorio(26).

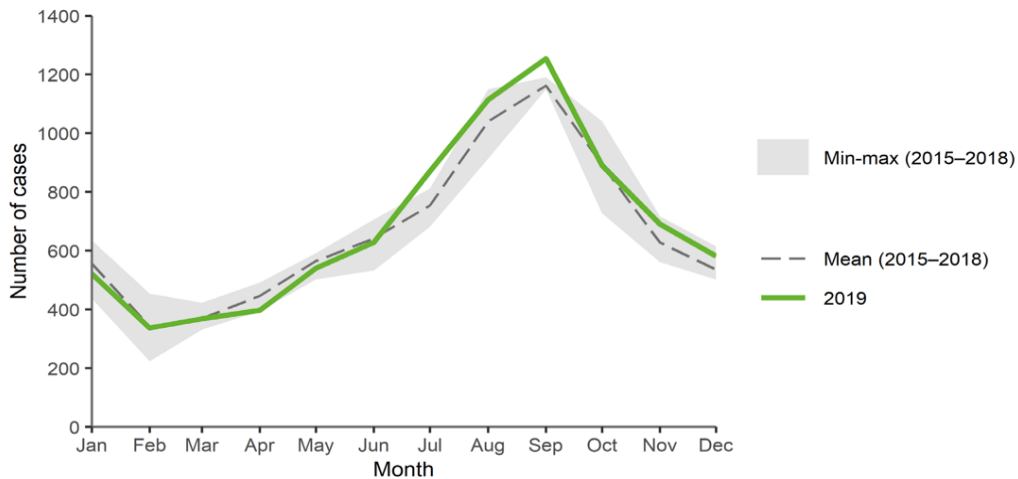
Como se muestra en la **Figura 3** el país que mayor número de casos informó durante el periodo 2019, fue Francia seguido de Reino Unido y Alemania.



**Figura 3:** Distribución de casos confirmados de paludismo por país de la UE, durante el periodo 2019(27).



Como se muestra en la **Figura 4** los casos responden a una tendencia estacional entre 2015-2019, con un aumento de los casos durante y tras los meses correspondientes a verano (julio-septiembre) siendo el pico mayor en 2019 (26).



**Figura 4:** Distribución de casos confirmados de paludismo por mes UE, correspondiente a los periodos 2019 y 2015-2018 (17).

Desde 1970 la malaria ha sido erradicada de Europa(30), mediante la combinación de técnicas de fumigación con insecticidas, terapia de medicamentos e ingeniería ambiental, siendo reemplazados los programas de control, por sistemas de vigilancia para monitorear la importación de enfermedades y prevenir su posible reaparición(31).

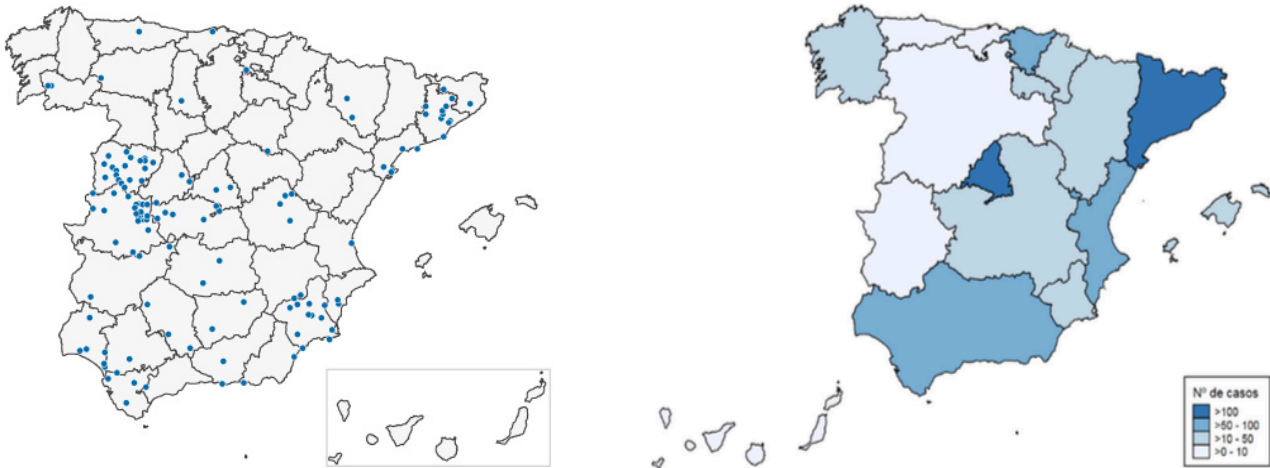
De este modo desde entonces la mayor parte de casos de malaria son declarados como importados por viajeros internacionales e inmigrantes de regiones endémicas(29). La transmisión autóctona en Europa no se ha observado de manera muy acusada(9), en parte gracias a la combinación de técnicas de diagnóstico y tratamiento prematuros, proporcionados por los sistemas de salud eficientes de que disponemos. No obstante, no se puede obviar que en determinadas zonas de Europa, sobretudo en las regiones del sur, las condiciones climáticas actuales favorecen la transmisión(9)(29).

Varios estudios llevados a cabo en países Europeos, tales como Portugal, Italia, Grecia y Alemania evidenciaron que los cambios climáticos que se están experimentando a través del aumento de las temperaturas, representan un factor de suma importancia en la influencia sobre la presencia, distribución y abundancia de los vectores. Si a esto se le suma el aumento de los flujos

migratorios de países endémicos de malaria, el resultado final supone un riesgo aumentado de reaparición de malaria en países como Francia, Grecia, Italia, Portugal y España (32)(33). Pese a que se han notificado casos aislados de transmisión autóctona en determinados países Europeos (34) (35) (36) (37), hasta la actualidad solo se ha descrito una transmisión local sostenida de paludismo en Grecia en el año 2011(24), donde fueron detectados 42 casos de malaria sin historia de viaje a ningún país endémico, poniendo de este modo en evidencia la transmisión local de la infección. Las zonas afectadas eran áreas con historia de transmisión endémica de malaria y que reunían las condiciones favorables tanto para la presencia como reproducción del mosquito además de la presencia de inmigrantes de países endémicos(15).

### SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA

Históricamente la malaria ha sido en España una enfermedad endémica con miles de casos anuales(38). Hacia mediados del S.XX y con la incorporación de España a la OMS en el año 1959, el gobierno y la organización firmaron el “Plan de operaciones para la erradicación del Paludismo en España”(39) que supuso mejoras socioeconómicas, sanitarias y un programa de vigilancia activa para el control de los vectores, logrando interrumpir la transmisión de la enfermedad(40)(41). Finalmente la OMS confirmó la erradicación de la malaria en España en 1964(39). En la actualidad la malaria es considerada una “EDO” (*Enfermedad de declaración obligatoria*) a la red Española de vigilancia epidemiológica, gestionada por el centro nacional de epidemiología del instituto de salud “Carlos III”(40). Actualmente la situación en España se define como “Anofelismo sin malaria”, es decir, hay presencia de vectores potenciales del parásito, principalmente *An.atroparvus*, como podemos observar en la Figura 5.A, y unas condiciones ambientales favorables para su cría, desarrollo y permanencia del vector(42).



**Figura 5:** Distribución del vector y casos notificados por CCAA año 2018 en España. 5.A) Distribución de *Anopheles atroparvus* en España. Los puntos azules indican la presencia del vector (42). 5.B) Casos notificados por CCAA. Año 2018. Red nacional de vigilancia epidemiológica (RENAVE) (43)(44)(30)(31).

Entre 2017-2018 se notificaron en España de 829 y 853 casos, respectivamente. Del total de 1682 casos, el 99,5% fueron confirmados. Como podemos observar en la Figura 5B, las CCAA con mayor número de notificaciones en el año 2018 fueron Cataluña (544), Madrid (314) y Andalucía (203) (43). Los casos fueron notificados durante todo el año pero el 65,6% se concentró entre julio y septiembre. Pese a que desde su eliminación en España en 1964, el paludismo es la enfermedad importada con mayor número de casos notificados, con una tendencia creciente, debemos tener en cuenta la posibilidad de que pueden darse casos de transmisión local(43).

## 6.1 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades transmitidas por vectores en Europa han experimentado un cambio relevante durante la primera mitad del siglo XXI(18). Los mosquitos invasores, focos de enfermedades como el dengue y la malaria se han establecido ampliamente en toda Europa teniendo como uno de los principales impulsores a el cambio climático (44). La expectativa aportada en el informe IPCC acerca del calentamiento global es que ocurra de forma precoz y más severa en los polos (5). Los países de climas templados, caracterizados por temperaturas medias mensuales relativamente moderadas(45), pueden ser los más amenazados por la aparición y reemergencia de enfermedades

transmitidas por vectores(1). Es de destacar que el clima en los países del sur de Europa localizados en torno al mediterráneo, cuyos inviernos son templados y húmedos, con veranos cálidos y secos (45), han sido históricamente propicios para la transmisión de la malaria(9). Como se ha descrito en párrafos anteriores, son diversos los estudios que evidencian que el cambio climático, puede crear escenarios favorables para el desarrollo del vector, afectando de este modo a la transmisión y distribución geográfica de la malaria(32), que junto a la presencia de vectores potenciales del parásito de la malaria, situación conocida como “anofelismo sin malaria”; presente tanto en Europa como en España, podrían dar lugar a la reaparición de la malaria autóctona en Europa y en la zona del mediterráneo(46). Los aspectos descritos, recogen escenarios que engloban condiciones favorables, relacionadas con el aumento del riesgo de la malaria(32). En el contexto actual, es importante destacar el resurgimiento de casos de malaria autóctona en Grecia en el año 2011(24), así como los diferentes casos adquiridos en diferentes países de Europa(47)(29). En España, han sido publicadas diversas noticias en medios de comunicación, cómo “El País”, acerca de brotes autóctonos de Dengue en Ibiza en el año 2022, situación que empezó a manifestarse en el 2018 siendo detectados los primeros contagios locales de dengue. La presencia del mosquito tigre en la costa mediterránea (principal vector de la enfermedad), junto a las condiciones climáticas adecuadas para su transmisión, tienen como consecuencia que un caso importado pueda ser el inicio de un brote(48). Es por ello que, teniendo en cuenta los episodios de transmisión de malaria descritos a lo largo de estas líneas y los recientes casos de dengue autóctono publicados recientemente en España, hace necesario la realización de una revisión basada en la evidencia científica, aportada hasta la actualidad, analizando así el contexto epidemiológico en base a una posible situación de reemergencia de malaria en Europa y España. Para hacer esto posible se han establecido una serie de objetivos que se describen a continuación.

## 6.2 OBJETIVOS:

Para la formulación de los objetivos de la revisión sistemática, se estableció la pregunta-problema basándose en la estrategia PEcO (Población – exposición – outcome). Una vez establecida como se ve recogida en la **tabla 1**, se dio paso de manera más sencilla a establecer los objetivos del estudio.

**Tabla 1:** Estrategia PeCO (Población-exposición-Outcome)

<b>P</b>	<b>E</b>	<b>cO</b>
<i>Población</i>	<i>Exposición</i>	<i>Outcome</i>
Todos los ciudadanos residentes en España y otros países europeos	Impacto del cambio climático sobre el vector	Malaria
<b>Pregunta hipótesis:</b> El cambio climático puede suponer un riesgo para la reaparición de casos autóctonos de malaria en España y en otros países Europeos.		

El **objetivo principal**: conocer si el cambio climático y la situación de “Anophelismo sin malaria” en nuestro país puede suponer un riesgo aumentado en la posible aparición de casos autóctonos de malaria en España.

- Evaluar el riesgo epidemiológico de malaria relacionado con el cambio climático en países europeos incluido España.
- Obtener información actualizada de la distribución de los diferentes vectores de malaria en Europa y más específicamente en España y el posible vínculo del cambio climático en su distribución.

## 7. METODOLOGÍA

En este trabajo, y a fin de cumplir los requisitos establecidos, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia de enfermedades transmitidas por vectores centrándonos en la “Malaria” como objetivo de nuestro estudio, y en relación con la influencia del cambio climático. Para su elaboración, se han seguido las recomendaciones de la declaración PRISMA (2020) para la correcta realización de revisiones sistemáticas incluida en el **Anexo 1**(49). A continuación se detalla el proceso de elaboración dividido en las diferentes fases.

## 7.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Antes de proceder a la selección de artículos se definieron los diferentes criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y de exclusión) cuya aplicación a permitido llevar a cabo una selección de estudios originales más relevantes en nuestra materia de estudio.

### Criterios de inclusión:

- Artículos en castellano e inglés.
- Estudios centrados en Europa y España.
- Artículos relacionados con la epidemiología de la malaria y su posible relación con el cambio climático, incluyendo la distribución espacial-temporal del mosquito *Anopheles*.

### Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos no originales, artículos de opinión, cartas al editor y revisiones narrativas.
- Artículos centrados en malaria en animales mamíferos.
- Artículos de investigación con animales.
- Estudios publicados antes de 1990.

## 7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN:

El acceso a las diferentes fuentes por medio de las cuales se llevó a cabo la búsqueda se realizó mediante el uso de internet, siendo alguna de ellas de acceso libre y otras de acceso privado por medio de la licencia de la Universitat Jaume I (UJI). Dichas fuentes fueron:

- Medline, por medio del portal Pubmed.
- Scopus

### 7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Con el fin de recopilar la evidencia necesaria para dar respuesta a nuestra cuestión motivo de estudio, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos nombradas previamente, iniciándose esta en noviembre de 2022 y abarcando en febrero de 2023.

La primeras búsquedas realizadas en noviembre de 2022, combinando los términos “Malaria” y “Cambio climático” en Pubmed y Scopus, arrojaron una cantidad excesiva de resultados, algunos de ellos repetidos y poco útiles pero que permitieron adquirir una visión global de la situación actual y de la evidencia publicada al respecto. Además, se pudo comprobar que no existía ninguna revisión sistemática idéntica a la propuesta en el presente estudio. Posteriormente, llevamos a cabo una búsqueda más exhaustiva con el objeto de obtener artículos más enfocados con lo planteado en los objetivos de la presente revisión. Dentro de los recursos empleados durante la búsqueda sistemática se usaron palabras clave como: **cambio climático, malaria, Plasmodium falciparum, Global warming, España y Europa.**

La estrategia de búsqueda llevada a cabo en **Scopus** fue mediante “Title/abstract/keybord” por la cual el término empleado debe encontrarse en dichos apartados o haberse establecido como palabra clave en el estudio en cuestión.

En **PubMed** se usaron como términos MesH (Medical subject headings), “Malaria”, “Climate change” and “Global warming”.

Algunos términos de interés para nuestra búsqueda se introdujeron como terminología contenida en el título o el abstract/resumen puesto que no tenían asignado un término MeSH para de este modo obtener una búsqueda más amplia (“Malaria”, “*Plasmodium falciparum*”, “Climate change” y “Global warming”).

Todos los términos de búsqueda fueron combinados a lo largo de las diferentes búsquedas que se realizaron por medio de los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” comunes en las bases de datos, con la intención de obtener resultados que abarcaran nuestros objetivos planteados. Así mismo, se llevó a

cabo la búsqueda acotando por temporalidad, seleccionando así las publicaciones realizadas desde el año 1990 (inclusive) hasta la actualidad. La búsqueda sistemática se realizó nuevamente en diciembre de 2022, en **Pubmed y Scopus**, acotando los resultados a las publicaciones realizadas desde 1990 (inclusive) hasta la actualidad.

La combinación de términos “MeSH” por la cual se obtuvieron mejores resultados en **pubmed** se llevó a cabo mediante las siguientes combinaciones :

- (((malaria[MeSH Terms]) OR (malaria[Title/Abstract])) OR (plasmodium falciparum[Title/Abstract])) AND ((((((climate change[MeSH Terms]) ) ) OR (global warming[MeSH Terms])) OR (climate change[Title/Abstract])) OR (global warming[Title/Abstract]))

La estrategia de búsqueda en la base de **Scopus** que ofreció resultados de valor para nuestro estudio queda reflejada a continuación:

- TITLE-ABS-KEY: ( "malaria" O "plasmodium falciparum" ) ) y ( TITLE-ABS-KEY ( "cambio climático" O "cambio ambiental" O "variación climática" O "calentamiento global" ) ) )

Así mismo, en el **ANEXO 2** se adjuntan paso a paso las búsquedas llevadas a cabo en las diferentes bases de datos.



#### **7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS:**

En primer lugar, y tras haber realizado una búsqueda de estudios en las diferentes bases de datos seleccionados, realizamos un primer cribado eliminando aquellos estudios que por título no incluyeran alguno de los factores objeto de estudio, y aquellos artículos que no cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente. Con todo ello, se descartaron artículos redactados en otro idioma que no fuera el castellano o inglés, así como artículos de revisión sistemática, artículos de opinión, etc.

Tras este primer cribado acotamos nuestra muestra de estudios en ambas bases de datos. A continuación, llevamos a cabo una revisión de los artículos seleccionados en el primer cribado mediante la lectura del “abstract” y se valoró la metodología empleada. Algunos artículos se mantuvieron hasta el cribado final puesto que tras la lectura del “abstract” generaron dudas acerca de la posible información que podían aportar.

Finalmente, y tras una muestra más reducida en base a los criterios establecidos previamente, procedimos a la lectura crítica de los diferentes artículos analizando el contenido de cada uno de ellos y evaluando los diferentes aspectos que podrían aportar mayor evidencia a nuestro objeto de estudio.

## 7.5 SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Una vez llevado a cabo el análisis de los diferentes estudios, se elaboró una tabla estandarizada donde se recoge toda la evidencia científica obtenida tras la lectura crítica y el análisis de cada uno de ellos. La tabla expuesta en el **apartado 8.2**, recoge diferentes ítems que reflejan los datos más relevantes de la lectura crítica y que nos servirán de guía en la posterior discusión.

A continuación, se muestran los ítems mediante los cuales se extrajo la información:

- **Título**
- **Autor principal, año de publicación y País.**
- **Tipo de estudio**
- **Periodo de estudio**
- **Objetivos**
- **Metodología**
- **Resultados**

## 7.6 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

La evaluación de la calidad metodológica y de la evidencia de las revisiones que incluyen una investigación, basada en métodos tanto cualitativos como cuantitativos, se llevó a cabo por medio de la aplicación de herramientas de evaluación de calidad separadas para cada uno de los estudios.

En la presente revisión, basándonos en la evidencia aportada por (*Harrison, R (et al)*) (50), se decide emplear la herramienta **QuADS** (Quality assesment with diverse studies) disponible en el **Anexo 3**, para llevar a cabo el análisis del riesgo de sesgo de los artículos seleccionados, teniendo en cuenta la heterogeneidad existente en los mismos (50).

**QuADS** es una versión actualizada de **QATSDD** (Quality assesment tool for studies wtih diverse desingns) de relevancia en gran cantidad de investigaciones sobre servicios de salud(50). La herramienta **QuADS** consta de 13 ítems, las puntuaciones se aplican en una escala de cuatro puntos (0-3) permitiendo a los investigadores distinguir el grado en que se cumple un criterio.

Los ítems valorados son los siguientes:

1. Contexto teórico o conceptual de la investigación.
2. Declaración de los objetivos de la investigación.
3. Descripción clara del entorno de investigación y la población objetivo.
4. El diseño del estudio es apropiado para abordar el/los objetivos de la investigación.
5. Muestra adecuada para abordar el/los objetivo/s de la investigación.
6. Justificación de la elección de la/s herramienta/s de recopilación de datos.
7. El formato y el contenido de la herramienta de recopilación de datos son apropiados para abordar los objetivos de investigación declarados.
8. Descripción del procedimiento de recopilación de datos.
9. Datos de reclutamiento proporcionados.
10. Justificación del método analítico seleccionado.
11. El método de análisis fue apropiado para responder al/los objetivo/s de la investigación.
12. Evidencia de que las partes interesadas de la investigación han sido consideradas en el diseño o la realización de la investigación.
13. Fortalezas y limitaciones discutidas críticamente.

En **QuADs** no existe una puntuación de corte para poder considerar un estudio de alta o baja calidad; por lo que se recomienda discutir los hallazgos del análisis de calidad de manera narrativa, pudiendo discutir qué criterios son importantes para el campo de investigación presente, basándose en qué áreas aportan más y cuales menos en los diferentes artículos incluidos(50)

## **7.7 ANÁLISIS CUANTITATIVO**

Una vez realizado todo el proceso inicial de búsqueda sistemática, análisis y lectura crítica de los diferentes artículos resultantes, se decidió no llevar a cabo un análisis cuantitativo de los resultados obtenidos debido, entre muchos otros aspectos, a la heterogeneidad encontrada en los diferentes estudios.

Además, pese a que la variable de estudio es común en todos ellos “el cambio climático” y “malaria”, la obtención de datos y los métodos de estudio son muy diversos y en algunos casos se obtuvo una falta de consenso en las variables analizadas.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

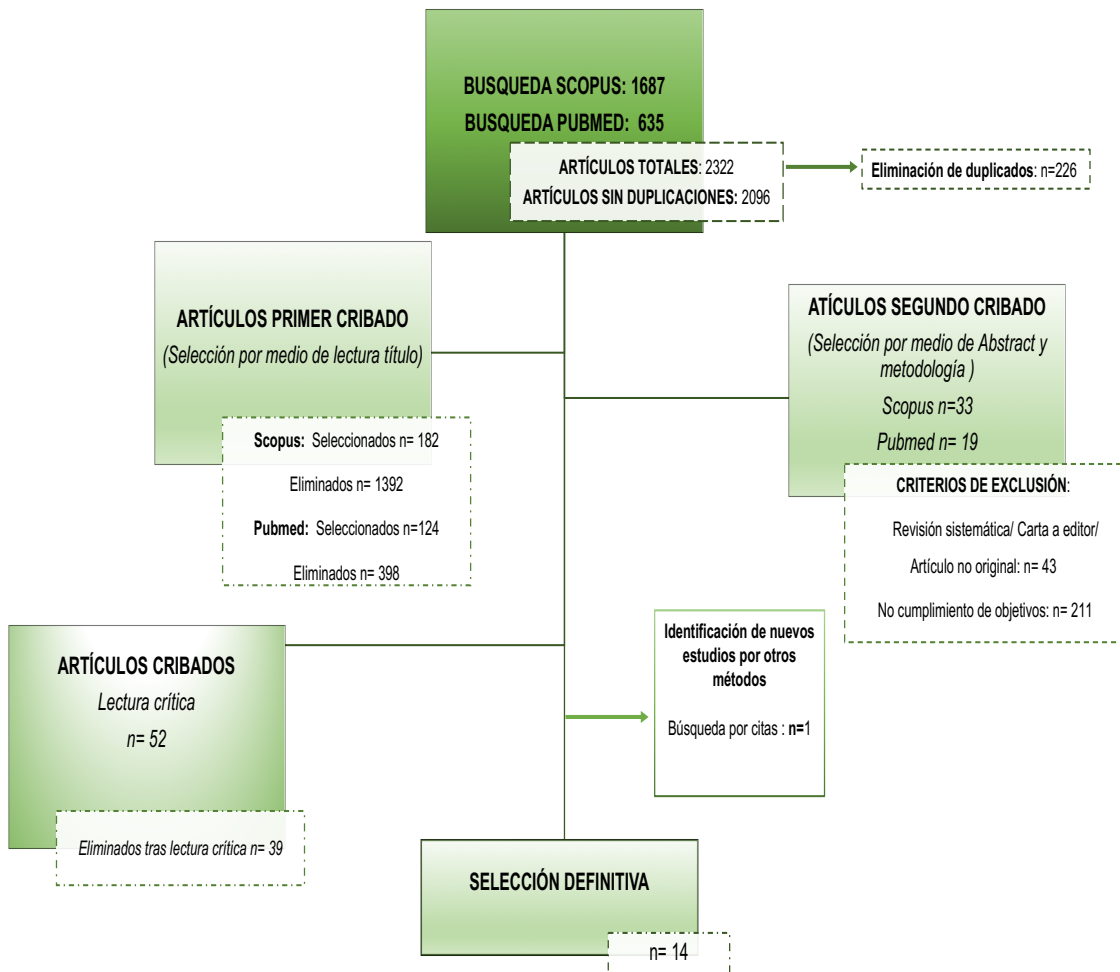
Una vez realizada la búsqueda inicial mediante la introducción de las palabras clave descritas en el **apartado 7.3**, en las diferentes bases de datos seleccionadas para la presente revisión, se obtuvo un total de 2322 artículos, viéndose estos reducidos a 2096 tras la eliminación de los artículos duplicados. Teniendo como referencia la guía PRISMA 2020(49), (**Anexo 1**), y mediante un cribado escalonado, iniciamos la selección mediante la lectura del título a través de la cual, se redujo la muestra a 306 artículos que posteriormente fueron sometidos a un segundo cribado por medio del abstract / metodología y mediante la aplicación de los diferentes filtros definidos en el **apartado 7.1** como “Criterios de exclusión e inclusión”, obteniendo como resultado una muestra de 52 estudios.

De los estudios resultantes se procedió a una lectura crítica seleccionando aquellos que más se ajustasen a los objetivos planteados en la presente revisión, siendo finalmente 13 estudios los seleccionados.

Tras llevar a cabo la lectura en profundidad de los 13 estudios, y basándonos en sus referencias, se incluyó un nuevo artículo que consideramos que aportaba resultados relevantes.

La muestra final consta de 14 artículos seleccionados para el análisis y extracción de evidencia siendo esta la base de la presente discusión.

El resumen de los pasos seguidos en la selección de los estudios se muestra en la **Figura 7**.



**Figura 7:** Diagrama de flujo de la selección de estudios.

## 8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

Tras la selección definitiva descrita en el apartado anterior, cada uno de los 14 estudios fue analizado mediante una lectura crítica, lo que permitió llevar a cabo la extracción de la información más relevante, presentando una síntesis de los aspectos más relevantes de cada estudio (ver tabla 3).

Título	Autor y Año	Tipo de estudio	Periodo y País	Objetivo	Metodología	Resultados
<b>Malaria resurgence risk in southern Europe: climate assessment in an historically endemic area of rice fields at the Mediterranean shore of Spain(51)</b>	Sainz-Elipe. S (et al) 2010	Estudio de campo + Modelo climático	2005-2006 <u>Europa</u> <u>España</u>	Evaluar si las características ecológicas actuales del Delta del Ebro permiten la transmisión de la malaria en la actualidad	Diagramas climáticos con temperatura mínima para el desarrollo de <i>P.falciparum</i> y <i>P.vivax</i> .. Evolución mensual del índice Gradient Model Risk (GMR) y de la dinámica poblacional de <i>A.atroparvus</i>	Los análisis climatológicos y el índice GMR muestran que actualmente existe un riesgo de transmisión que se prolonga desde mayo a septiembre para <i>P.falciparum</i> y desde mayo a octubre para <i>P.vivax</i> . El Delta del Ebro presenta en la actualidad unas características ecológicamente favorables para la reaparición de la malaria si se introdujera una cepa de malaria adecuada, viéndose ampliado el mes de ventana de potencial transmisión debido al impacto del calentamiento global.
<b>Distribution of Anopheles vectors and potential malaria transmission stability in Europe and the Mediterranean area under future climate change(46)</b>	Hertig.E 2019	Estudio de campo	1985 – 2005 <u>Europa</u>	Investigar los cambios en la distribución de los vectores <i>Anopheles</i> dominantes de la malaria humana en Europa durante el siglo XXI bajo el cambio climático	Modelos de regresión potenciados y simuladores de modelos climáticos regionales	Los modelos estadísticos confirman la alta sensibilidad climática en los vectores <i>Anopheles</i> . La estabilidad del vector <i>Anopheles atroparvus</i> , muestra los aumentos más altos entre periodos históricos y futuros para las áreas del sur y sureste de Europa. Los aumentos de la duración de la estación de transmisión y del período de incubación extrínseco le asignan a este vector un papel importante con respecto a los cambios en la estabilidad potencial de la transmisión.
<b>The Historical Distribution of Main Malaria Foci in Spain as Related to Water Bodies (41)</b>	Sousa.A (et al) 2014	Ensayo de campo	S.XXI <u>España</u>	Establecer un vínculo directo o indirecto entre las variables climáticas y algunas de las variables relacionadas con la malaria para determinar si las tendencias climáticas en el siglo XXI pueden influir o favorecer el riesgo de resurgimiento de la malaria introducida.	Prueba de Mann-Kendall Ponderación de distancia inversa Distribución geográfica del % y superficie total ocupada por masas de agua insalubre. Distribución interanual de las temperaturas en el suroeste de España en el siglo XX.	Las tendencias climáticas térmicas de principios del siglo XX podrían haber favorecido el desarrollo de la enfermedad, de la misma forma que se espera que suceda según las previsiones para el siglo XXI. La historia de la malaria en España especialmente en las zonas de marismas y la existencia de importantes flujos de población junto a la proximidad de la costa africana son factores a tener en cuenta en el análisis del riesgo de reemergencia de la malaria en España demostrando así la importancia de mantener la vigilancia.

Tabla 3. Recopilación de datos.

<b>Anophelism in a Former Malaria Area of Northeastern Spain(52)</b>	Bueno-Mari,R (et al) 2013	Estudio de campo	Junio a octubre 2011 <u>España</u>	Identificar posibles áreas de riesgo de transmisión local de la enfermedad.	Muestreo en la región de Somontano de Barbastro provincia de Huesca (Noroeste de España)	Se recolectaron e identificaron un total de 237 especímenes larvarios pertenecientes a cuatro especies de <i>Anopheles</i> ( <i>Anopheles atroparvus</i> , <i>An. claviger</i> , <i>An. maculipennis</i> y <i>An. petragrani</i> ). La receptividad a la malaria en el área de estudio es alta, especialmente en la zona del valle del río Cinca, debido a la abundancia de criaderos de <i>An. atroparvus</i> muy cerca de asentamientos humanos.
<b>Influence of Monthly Temperatures on the Intra-annual Distribution of Autochthonous Malaria in Spain(53)</b>	Sousa.A (Et al) 2021	Estudio analítico	1949-1961 <u>España</u>	Análisis de la distribución estacional de la malaria autóctona en España y el efecto de las variables térmicas en su distribución.	Datos de morbimortalidad por malaria del archivo documental del INE durante el periodo 1949-1961.Datos de temperaturas medias mensuales (Tm) y temperaturas máximas y mínimas del observatorio meteorológico de la región de Huelva	El aumento de las temperaturas puede jugar un papel relevante en el ciclo biológico tanto del vector como del parásito causante de la enfermedad. Los resultados obtenidos mostraron que a lo largo del periodo (1949-1961), casi el 90% de la variabilidad de la morbilidad por malaria en España se explica por variables térmicas (R2=0,882).
<b>Spatiotemporal Distribution of Malaria in Spain in a Global Change Context(54)</b>	Sousa.A (Et al) 2020	Estudio observacional retrospectivo	1949-1961 <u>España</u>	Identificar los principales factores que explican las áreas históricamente endémicas de malaria autóctona en España, así como los principales impulsores de su erradicación en el siglo XX.	Fuentes multidisciplinares, Sistemas de Información Geográfica (SIG) y geovisualización	Considerando los dos principales picos de muertes por paludismo en España en el siglo XX, se puede observar en las variables meteorológicas de 1918, y especialmente de 1938 y 1943, que la primavera y el comienzo del verano fueron lluviosos y cálidos. Es decir, las condiciones climáticas estacionales contribuyeron al aumento de la propagación de la enfermedad en los meses de verano, aunque no fueron el factor principal. En todo el contexto europeo, las altas temperaturas, el aumento de las precipitaciones y la menor cantidad de días de helada han favorecido históricamente la transmisión de la malaria
<b>Quantifying the effects of temperature on mosquito and parasite traits that determine the transmission potential of human malaria(55)</b>	Shapiro LLM (et al) 2017	Estudio de campo	2013-2016	Proporcionar un marco para estudios más detallados esenciales para desarrollar una mejor comprensión de los efectos de la temperatura en la transmisión de la malaria.	Medición de la tasa de mortalidad de mosquitos adultos, duración del EIP, competencia del vector y tasa de picaduras de 21°C a 34°C, a partir de estos datos generación de modelos dependientes de la temperatura de capacidad vectorial relativa (CVr) y fuerza de infección.	Dentro del rango de transmisión, se pronostica que un cambio en la temperatura de 24°C a 28°C (p.ej., a través de un cambio estacional o un calentamiento climático a largo plazo) aumentará la CVr en un 34% pero disminuirá la fuerza relativa de la infección en un 1%. En los extremos térmicos, incluso los pequeños cambios de temperatura tienen resultados cuantitativamente diferentes; el calentamiento de 32°C a 34°C, por ejemplo, reduce la CVr en un 30% pero reduce el modelo de fuerza de infección en un 62%.

Tabla 3. Continuación parte 1.



<b>Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma plain (Central Italy) using a multi-factorial approach(56)</b>	Romi (et al) 2012	Estudio de campo	2005-2009  <u>Italia</u>	Evaluar el potencial malariogénico del área utilizando un enfoque multifactorial.	Recolección de campo de datos entomológicos. Investigación de la dinámica estacional a través de un modelo estadístico basado en el clima. Evaluación de la competencia vectorial de <i>An.labranchiae</i> y de la temporada de transmisión de <i>P.vivax</i> y <i>P.falciparum</i>	El aumento de la temperatura media durante el final de la primavera y el verano podría favorecer el desarrollo del parásito, acortando el ciclo extrínseco de <i>plasmodium spp.</i> así como el ciclo gonotrófico del vector y aumentar la duración de la temporada de transmisión. El análisis de riesgo de transmisión potencial para <i>P.vivax</i> y <i>P.falciparum</i> evaluado a través del cálculo del índice GMR mostro en 2005-2009 un periodo de transmisión favorable mayor durante el año que el periodo de referencia climática 1961-1990. Los resultados del índice GMR obtenidos con una relación R/PET constante sugieren una necesidad de vigilancia en el futuro a través de actividades de vigilancia y monitoreo.
<b>Climate change and future populations at risk of malaria(57)</b>	P.Martens (et al) 1999	Estudio ecológico	2020-2080 <u>Europa.</u> <u>Asia</u> <u>central.</u> <u>América del</u> <u>norte</u>	Evaluar la carga adicional impuesta por el cambio climático en la situación actual de la malaria en el mundo vinculando escenarios de cambio climático con un modelo de relación entre variables climáticas y de transmisión de la malaria.	Estimaciones globales del impacto del cambio climático en la transmisión de la malaria calculadas en base a escenarios climáticos futuros producidos por HadCM2 y los modelos climáticos globales HadCM3 mediante el uso del modelo de malaria MIASMA.	Se pronostica que los mayores cambios proporcionales en la transmisión potencial ocurrirán en zonas templadas, en áreas donde los vectores están presentes pero actualmente hace demasiado frío para la transmisión. Dentro de los límites actuales de distribución del vector, solo se pronostica una expansión limitada de las áreas aptas para la transmisión de la malaria, tales áreas incluyen: Asia central, América del Norte y el norte de Europa. Los principales cambios relativos ocurren en áreas templadas, como América del Norte y Europa
<b>Drivers of autochthonous and imported malaria in Spain and their relationship with meteorological variables(58)</b>	Sousa.A (Et al) Año: 2021	Estudio de campo	<u>España</u>	Ampliar el conocimiento sobre los principales impulsores de la malaria en España. Una vez analizados los drivers no climáticos, se exploró la estacionalidad de la malaria y la influencia interanual de las variables climáticas.	Fuentes de datos relacionadas con casos de malaria autóctona e importada en España. Análisis intra e interanual de la influencia de las variables meteorológicas en la morbilidad de la malaria mediante el observatorio meteorológico de Huelva (AEMET)	Los resultados muestran que no existe una correlación clara entre el número de personas infectadas en las principales regiones endémicas de España y las variables climáticas analizadas. Sin embargo, las condiciones climáticas pueden intervenir como coadyuvantes de otros factores impulsores de la enfermedad. El análisis conjunto de los resultados presentados revela que, los períodos epidémicos ocurrieron cuando existían condiciones climáticas favorables para el desarrollo y transmisión de la malaria autóctona.
<b>Impact of climate change on global malaria distribution(59)</b>	Caminade.C (et al) 2014	Estudio ecológico + modelos predictivos	(2030-2050) y 2080	Estimar el impacto del cambio climático futuro y los escenarios demográficos en la transmisión de la malaria a escala mundial.	Inter-comparación de modelos de malaria múltiple (LMM_RO, MIASMA, VECTRI, UMEA y MARA) impulsada por los resultados climáticos de 5 modelos climáticos globales (GCM).	Los modelos LMM_RO y MIASMA tienden a simular un desplazamiento hacia el norte del cinturón epidémico de malaria sobre el centro-norte de Europa, Rusia, el norte de Asia y el norte de América. Es probable que las condiciones climáticas cada vez más adecuadas aumenten la incidencia de casos de paludismo autóctono en los países desarrollados, donde hay vectores de paludismo competentes, y esos casos autóctonos generalmente tienen altas tasas de mortalidad.

Tabla 3. Continuación parte 2.

<b>A spatial predictive model for malaria resurgence in central Greece integrating entomological, environmental and social data(24)</b>	Pergantas P (et al) 2017	Estudio de campo + modelo adaptado de la versión Ros-Macdonal	2009-2015 <u>Grecia</u>	Determinar el riesgo potencial de transmisión del resurgimiento de la malaria en Grecia, desarrollando un modelo espacialmente explícito de huésped-vector apropiado.	Modelo adaptado de la clásica versión de Ros-Macdonald combinando datos entomológicos, ambientales y sociales mediante la base de datos geográfica de Malaria "MALGDB".	Los resultados indican claramente un riesgo potencial de transmisión de la malaria en Grecia. A temperaturas elevadas, las regiones de nueva emergencia son más susceptibles a posibles brotes. Distritos específicos como las regiones costeras y de arrozales parecen representar puntos críticos potenciales de malaria en Grecia central.
<b>Spatial modelling of the potential temperature-dependent transmission of vector-associated diseases in the face of climate change: main results and recommendations from a pilot study in Lower Saxony (Germany) (60)</b>	Schröder, W. (et al) 2008	Estudio piloto	[1947/1960] [1961/1990] [1985/2004], 2020,2060 y 2100 <u>Alemania</u>	El cambio climático motivó la investigación del riesgo de una nueva transmisión de malaria autóctona si el patógeno de la malaria se introdujera nuevamente en Baja Sajonia.	La estructura espacial y temporal de las transmisiones de malaria impulsadas por la temperatura se Mapeo utilizando la tasa de reproducción básica (R0) y las temperaturas del aire medidas y pronosticadas (1947-1960, 1961-1990, 1985-2004, 2020, 2060, 2100).	La investigación reveló áreas de Baja Sajonia que son susceptibles a un nuevo brote de malaria terciaria transmitida por <i>A.atroparvus</i> debido a sus altas temperaturas medias en verano. Usando la tasa de reproducción básica (R0) se demostró que para los periodos de estudio la puerta de transmisión estacional dependiente de la temperatura fue de 2 meses. Con respecto al futuro la puerta de transmisión estacional podrá pasar de 3 y 5 O 6 meses de mayo a octubre. Por lo que los cálculos corroboran que aunque la malaria no es un enfermedad endémica en Alemania existe riesgo de una transmisión autóctona.
<b>Model simulations to Estimate malaria Risk under climate change(61)</b>	Jetten T.H (et al) 1996	Estudio ecológico	1994 <u>Europa</u>	Discusión del efecto del cambio de temperatura sobre el potencial epidémico de la malaria.	Transformación del concepto estático de capacidad vectorial usado por Bradley (1993) en uno dinámico incorporando cambios de temperatura del aire diarios y estacionales a escala global utilizando datos climáticos meteorológicos.	Los resultados obtenidos muestran un aumento mundial proyectado en el potencial epidémico y una extensión de las áreas propicias para la transmisión de la malaria a medida que cambia el clima. El modelo muestra que en el sur de Europa, la transmisión de <i>P.vivax</i> por especies de vectores locales es posible en el clima actual. Un aumento de temperatura de 4°C aumenta el potencial epidémico aproximadamente 10 veces en el sur de Europa y > 100 veces en el centro y el norte de Europa. No obstante, el riesgo de reintroducción de <i>P.falciparum</i> en Europa parece limitado debido a la falta de co-adaptación entre los vectores locales y <i>P.falciparum</i> .

Tabla 3. Continuación parte 3.

### 8.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RESULTADOS

Los estudios seleccionados y recogidos en la **tabla 3**, cumplen como criterio de temporalidad haber sido publicados en los últimos 30 años. Gran parte de los estudios recogen datos de antes del cambio de siglo e incluso muchos de ellos hacen predicciones futuras en base a modelos predictivos de cambio climático. Los estudios se realizaron a lo largo del continente Europeo centrándose varios de ellos en España, Alemania, Grecia, Italia y áreas del mediterráneo. No obstante, algunos estudios ecológicos llevan a cabo una metodología centrada en modelos climáticos de aplicación a nivel global y su vínculo con la malaria, haciendo inferencias en las áreas de estudio que son objeto de la presente revisión. Es por ello, que el diseño de estudio prevalente es el estudio ecológico, en los que se incluyen modelados predictores del cambio climático en diferentes escenarios y su vínculo con la epidemiología de la malaria, (“outcome” del presente estudio). Por otro lado, el siguiente diseño de estudio más prevalente es el estudio de campo, ya que aportan datos entomológicos de las diferentes áreas de estudio y evaluando el potencial de riesgo malariogénico y su vínculo con el cambio climático. La metodología empleada en los diferentes estudios es muy heterogénea y variada, llevando a cabo desde mapeos en base a la tasa de reproducción básica ( $R_0$ ), mapeos de temperaturas mínimas/máximas en las áreas de estudio, inter-comparación de modelos de malaria múltiple (MIASMA, VECTRI..), encuestas entomológicas, muestreos larvales y estimaciones globales del impacto del cambio climático en la transmisión de la malaria, calculadas en base a escenarios climáticos futuros. Por otro lado, también se han evaluado mapas de endemicidad históricos y contemporáneos, aportando evidencia en la magnitud de los cambios bajo escenarios climáticos futuros. Respecto a los resultados obtenidos, a pesar de la heterogeneidad en las diferentes metodologías, la gran mayoría responden, de algún modo, a la pregunta planteada en el **apartado 6.2**, aunque valorando diferentes eventos relacionados con el cambio climático (temperaturas, precipitación, humedad y cambio de uso de tierras), así como con la distribución de los vectores *anopheles* en las diferentes áreas de estudio y su influencia en la epidemiología de la malaria.

### 8.3 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO

	ÍTEM 1	ÍTEM 2	ÍTEM 3	ÍTEM 4	ÍTEM 5	ÍTEM 6	ÍTEM 7	ÍTEM 8	ÍTEM 9	ÍTEM 10	ÍTEM 11	ÍTEM 12	ÍTEM 13	TOTAL
Sainz- Elipe. S (et al)	3	3	3	3	3	2	2	3	0	2	3	0	1	28
Hertig.E	2	3	3	3	1	2	3	3	0	3	2	2	3	29
Sousa.A (et al) (2014)	3	3	2	3	2	3	3	3	1	3	3	3	1	33
Bueno-Mari,R (et al)	3	3	3	3	2	1	3	3	1	1	3	1	0	27
Sousa.A (et al) (2021)	1	1	2	3	1	1	1	1	1	2	1	1	0	16
Sousa.A (et al) (2020)	1	3	3	3	3	3	2	3	1	2	3	1	2	30
Shapiro LLM (et al)	3	1	1	3	3	3	3	3	1	3	2	2	3	31
Romi (et al)	3	1	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	0	32
P.Martens (et al)	2	1	1	3	2	2	2	3	1	3	3	3	3	29
Sousa.A (et al) (2021)	3	3	2	3	1	2	2	3	2	3	3	2	2	31
Caminade.C (et al)	3	3	2	3	2	1	1	2	2	3	3	2	1	28
Pergantas P (et al)	2	1	3	2	3	2	2	3	3	2	1	1	3	28
Schröder, W. (et al)	2	2	2	2	3	2	1	2	2	2	2	2	2	26
Jetten T.H (et al)	1	1	1	1	2	0	1	1	1	2	2	1	0	14

**Tabla 4:** Análisis de riesgo de sesgo mediante la herramienta QuADS.

### 8.3.1 SÍNTESIS DE LA EVALUACIÓN DE SESGOS

En la evaluación de sesgos mediante el empleo de la herramienta QuADs (50), reflejada en el apartado 8.3 (**Tabla 4**), se llevó a cabo una interpretación de los diferentes resultados numéricos obtenidos en cada uno de los diferentes ítems que fueron evaluados. En el **apartado 7.6** se muestran de manera resumida las diferentes características de la herramienta QuADs y el método de evaluación que emplea, en el cual no se establece un punto de corte específico por el cual se pueda jerarquizar la calidad de un artículo, si no que plantea la realización de una discusión narrativa en base a la puntuación de los ítems, resaltando aquellos que obtuvieron mejores puntuaciones.

Las puntuaciones obtenidas en el conjunto de estudios incluidos en la presente revisión oscilaron entre 14 y 33 puntos. Analizando el conjunto de los diferentes ítems, podemos observar que aquellos que fueron evaluados con puntuaciones inferiores se corresponden con la discusión de las posibles limitaciones y fortalezas (ítem 13), datos de reclutamiento proporcionados (ítem 9), justificación de la elección de la/s herramienta/s de recopilación de datos (ítem 6) y con el reflejo en los diferentes artículos de evidencia, de que las partes interesadas de la investigación han sido consideradas en el diseño o realización del estudio (ítem 12). Así mismo, las puntuaciones superiores corresponden a elementos como el sustento teórico o conceptual de la investigación (ítem 1), el diseño del estudio apropiado para abordar los objetivos planteados (ítem 4) y la descripción del procedimiento de recopilación de datos (ítem 8).

La evaluación del sesgo mediante la aplicación de esta herramienta es dependiente del investigador y de su interpretación a la hora de evaluar los diferentes elementos planteados, por lo que conlleva cierta subjetividad individual, pudiendo sobrellevar cierto error en la calificación total del artículo y por ello ser considerado de peor calidad con respecto al resto.

Es por ello que, se decidió no excluir ningún artículo de la muestra, no obstante se han tenido en cuenta los ítems valorados con puntuaciones superiores como parte del sustrato de la discusión de la presente revisión.

## 9. DISCUSIÓN

En la presente revisión, se pretende evaluar de una manera general el impacto del cambio climático y su relación con un posible aumento en el riesgo epidemiológico de malaria en España y otros países europeos, obteniendo de manera secundaria información relativa a la distribución actual del vector *Anopheles* en las regiones motivo de estudio.

De los estudios seleccionados en la presente revisión, la discusión se ha organizado en base a la metodología seguida: (I) estudios que utilizan escenarios de cambio climático basados en simulaciones de modelos climáticos globales “GCM” (HadCM2 y HadCM3), que utilizan temperaturas medias y datos de precipitación (57), un estudio de inter-comparación de modelos de malaria múltiple (LMM-RO, MIASMA, VECTRI, UMEA y MARA) impulsado por los resultados de 5 modelos climáticos globales (GCM) anteriores que permite estimar el impacto del cambio climático futuro y los escenarios demográficos en la transmisión de la malaria (59); (II) estudios de campo con datos entomológicos, demográficos y climáticos de las diferentes regiones motivo de estudio (Europa y España) (24)(46)(42)(51)(52)(53)(54)(55)(56)(58)(60)(61).

La temperatura ha sido descrito como uno de los factores, aunque no el único a tener en cuenta en el aumento del riesgo de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria, implicando cambios en cuanto a su alcance geográfico(5). Es por ello que, *Caminade. C (et al)(59)* discute el efecto del cambio de temperatura sobre el potencial epidémico de la malaria, no teniendo en consideración los cambios en la precipitación, debido a la gran variación en sus patrones en los modelos climáticos actuales. Para ello, realizó un análisis de sensibilidad para los diversos parámetros del modelo utilizado que se centraba en el parásito más difundido, *P. vivax*, aunque también incluyó *P. falciparum*, en latitudes que tienen diferentes estaciones de transmisión y seleccionaron dos estaciones meteorológicas en Europa y una en África. Dicho análisis confirmaba que, las áreas de mayor cambio de potencial epidémico causado por un aumento de temperatura son las regiones donde está presente el mosquito (vector), pero donde el desarrollo del parásito está limitado por la temperatura, siendo las áreas templadas como el sur y centro de Europa las áreas donde la transmisión estacional de malaria puede ocurrir si hay especies

de vectores presentes. Con ello, *P. vivax*, el parásito más extendido en dichas regiones, requeriría una temperatura mínima de 14.5°C para completar el ciclo de incubación extrínseco, mientras que *P. falciparum* requeriría al menos 16°C. Con todo ello, el análisis de sensibilidad concluía que un aumento de 4°C aumentaría el potencial epidémico de *P. vivax* aproximadamente 10 veces en el sur de Europa y más de 100 veces en el centro y el norte de Europa. Este trabajo aporta datos a favor de que, en el sur de Europa la transmisión de *P. vivax* por especies de vectores locales es posible en el clima actual.

No obstante, en lo referente al riesgo de reintroducción de *P. falciparum*, este parece limitado por la falta de co-adaptación entre los vectores locales y el *Plasmodium* en cuestión, ya evidenciado en otros estudios(62). No es posible obviar que el estudio aportado por *Caminade.C (et al)(59)*, no considera otros aspectos que pueden influir en la capacidad vectorial, así como otras variables climáticas, por lo que debe considerarse solo como un análisis de sensibilidad para un cambio de temperatura.

Como se ha mostrado anteriormente, la malaria se ve influenciada por la temperatura, es por ello que *Shapiro LLM (et al) (55)* llevaron a cabo una evaluación de las curvas de rendimiento térmico del mosquito *A. stephensi* y el parásito *P. falciparum*, mediante un modelo estándar de capacidad vectorial relativa (CVR) y fuerza de infección. Este estudio evidencia que la tasa de mordeduras, la mortalidad de mosquitos adultos, la tasa de desarrollo de parásitos y la competencia del vector, sí son sensibles a la temperatura, es decir, el clima influye en el ciclo de vida de los vectores, tal y como también aporta *Hertig.E (46)*. No obstante, *Shapiro LLM (et al)(55)*, concluyen también que muchos de los estudios que han determinado la intensidad en la transmisión de la malaria según la relación de mosquitos, parásitos y temperatura, están mal caracterizados, puesto que se basan en experimentos mal replicados, con información insuficiente o con rasgos de temperatura limitada. Finalmente, concluyen que existen más factores, a parte de la temperatura, que influyen en la transmisión de la malaria, como la densidad del vector y las condiciones ecológicas del habitat.

Retomando la línea de discusión en base a modelos climáticos globales, *P.Martens (et al) (57)* introduce otras variables de estudio tales como, temperaturas medias mensuales y datos de precipitación. Este estudio se basa

en los modelos climáticos globales HadCM2 y HadCM3, así como en el modelo mejorado MIASMA, que incluye estimaciones de la distribución de 18 vectores, relaciones específicas de especies entre la temperatura y la dinámica de transmisión, y cambios en las poblaciones en diversos grados de riesgo de malaria (por ejemplo, riesgo de epidemias frente a transmisión durante todo el año). Dicho trabajo establece que los cambios en el potencial de transmisión (PT), en todas las regiones del mundo, aumentarán a medida que cambia el clima, además indica que las temperaturas serán lo suficientemente altas para el desarrollo del parásito, aunque limitado a una pequeña cantidad de meses por año. Además, dichos cambios en el "PT", dependerán del escenario climático y de las características específicas del vector de malaria en cuestión. Estas predicciones están en consonancia con el estudio llevado a cabo por Shapiro LLM (et al) (55), que aboga por la influencia de más factores en la dinámica de transmisión de la malaria. Por otro lado, P.Martens (et al) (57) utilizan el "PT" como índice comparativo, para estimar el impacto de los cambios de temperatura ambiente y precipitación, en relación a patrones de riesgo de paludismo. Es por ello que, los principales cambios en base a este índice "PT", ocurren en áreas templadas como Europa, por lo que un aumento de temperatura en torno a 13°C de la temperatura mínima de transmisión, provocaría un mayor aumento que el mismo aumento a temperaturas más altas. Por tanto, los mayores cambios proporcionales en el "PT" ocurrirían en las zonas templadas, áreas que actualmente no experimentan transmisión epidémica o endémica, aunque cumplen con alguna de las condiciones para darse transmisión local (55). Entre dichas condiciones es importante destacar la presencia del mosquito vector o "Anophelismo sin malaria", situación epidemiológica descrita en regiones de Europa y España (28), así como aquellas condiciones climáticas adecuadas para completar el ciclo esporogónico en el vector(42).

En este sentido, Schröder, W.(et al)(60), plantearon un estudio piloto en la región de Baja Sajonia (Alemania) que evalúa el riesgo de una posible transmisión de malaria autóctona si el patógeno se introducía nuevamente en la región. Este modelo basado en la tasa básica de reproducción (R0) y la longitud del periodo de transmisión estacional, demostró que dichas áreas eran susceptibles de sufrir un nuevo brote de malaria transmitida por *A. atroparvus*,



debido a las altas temperaturas de los meses de verano. Los resultados de  $R_0$  demostraron que para los periodos de estudio (1947-1960), (1961-1990) y (1985-2004), en la mayor parte de la región, la puerta de transmisión estacional dependiente de la temperatura fue de 2 meses. Además, pronostican que en los periodos 2020, 2060 y 2100, la puerta de transmisión estacional podría pasar de 3, 5 y 6 meses respectivamente. Este estudio concluye que, aunque la malaria no es una enfermedad endémica, existe riesgo de transmisión autóctona, si el patógeno fuera introducido.

Es importante destacar que *Schröder W. (et al) (60)* y *Martens P. (et al) (57)*, coinciden que entre la relación del clima y la transmisión de la malaria, además de los factores climáticos, la transmisión está influenciada por otros factores relacionados con los vectores, huéspedes y los diferentes ecosistemas en los que se evalúe el riesgo, así como las interacciones entre ellos.

Esta correlación la observa también *Hertig.E (46)*, quien establece que un aumento en las áreas donde la presencia de vectores se ve favorecida por los cambios climáticos (cambios de la temperatura y precipitación) conducirían a una propagación del vector hacia el norte y la estabilidad en su transmisión en el sur y sureste de Europa, teniendo como resultado un impacto en su incidencia, conclusiones que concuerdan con los resultados de los modelos a escala global de *Caminade.C (et al) (59)*. Por otro lado, los estudios llevados a cabo por *Caminade.C (et al) (59)*, *Martens P. (et al) (57)*, *Shapiro LLM (et al) (55)* y *Hertig.E (46)*, destacan que los modelos predictivos deben utilizarse como una herramienta útil para determinar áreas en riesgo de reintroducción de malaria únicamente cuando se tiene en cuenta el clima.

Por consiguiente, y para llevar a cabo un análisis más completo de los efectos de las variables climáticas en la transmisión de la malaria y la influencia de otros posibles condicionantes, se hace necesario analizar las tendencias históricas y los brotes epidémicos de la enfermedad en las regiones motivo de estudio.

*Sainz-Elipe.S (et al) (51)*, evaluaron las características ecológicas, entomológicas y sociales de la región del “Delta del Ebro”, zona históricamente endémica de malaria y actualmente con una situación epidemiológica de “Anophelismo sin malaria”. En este trabajo se presenta *A. atroparvus* como única especie anofelina y concluye que existe un riesgo potencial de

transmisión de malaria en la región, con condiciones de temperatura favorables para el desarrollo de *P. vivax* desde abril hasta octubre y entre mayo y septiembre para *P. falciparum*, observándose pues que el periodo favorable de transmisión para la malaria se ha visto aumentado, iniciándose dos meses antes con respecto a los periodos históricos de endemicidad en España. No obstante, *Sainz-Elise S (et al) (51)* van más allá, considerando dentro de los factores climáticos, no solo las temperaturas sino también las precipitaciones y humedad, siendo ambas necesarias para el desarrollo del ciclo vital de *A. atroparvus*. Así pues, los datos climáticos en los periodos 2005-2006 aportaron que el aumento de temperaturas favoreció una prolongación del periodo de transmisión, pero con una disminución de las precipitaciones, factor que influye negativamente en el desarrollo del vector, pero que se demostró compensado por los sistemas artificiales de regadío de los cultivos de arroz, característicos de la región, y de otras regiones de España históricamente endémicas de malaria, tal y como muestra también *Bueno-Marí (et al) (52)*. En el estudio llevado a cabo en la región de Huesca, se muestra una receptividad a la malaria elevada en relación a los sistemas de regadío artificial de los cultivos de arroz.

En consonancia, *Sousa. A (et al) (53)(54)(41)*, aporta varios estudios en los que analiza la distribución estacional de la malaria autóctona en España y el efecto de las variables térmicas en su distribución. Señala la presencia de áreas de regadío artificial y marismas, como uno de los factores que fue relevante en la transmisión de la malaria, correspondiendo a regiones endémicas de malaria en el pasado. Dichos estudios aportan que durante los periodos (1949-1961) casi el 90% de la variabilidad de la morbilidad por malaria en España se explica por variables térmicas, aunque dicha covarianza no muestra causalidad (53). Por otro lado, la temperatura es considerada por uno de sus estudios, como una influencia no lineal (54), estableciendo que cuando el máximo de temperatura se acerca al límite superior favorable para el vector y patógeno, un aumento en esta variación, tendrá un efecto negativo en la transmisión y por contra, los aumentos en las variaciones diarias del límite mínimo, favorecerían la transmisión y en consecuencia la morbilidad de la enfermedad. Este dato esta en consonancia con los resultados aportados por el estudio llevado a cabo por *Shapiro LLM (et al) (55)*. Otro estudio llevado a cabo por *Sousa. A (et*

a1)(58), analiza los principales factores que impulsaron la malaria en España durante el siglo XX. Aporta que los factores climáticos no desempeñaron de manera directa un papel principal, estando en la línea de discusión de estudios nombrados anteriormente, y concluyen que la temperatura no tiene una relación lineal ni es posible establecer una relación de causalidad con respecto a la transmisión de esta. Es por ello que, en base a los aspectos aportados hasta el momento, se puede concluir que la temperatura debe considerarse como un coadyuvante, que junto con otros factores (precipitación, ecología, cultivos...) pueden contribuir a favorecer la transmisión de la enfermedad. Con respecto a Europa, Romi (et al)(56), evalúa el riesgo de transmisión de malaria en Italia, en concreto en la región de la “Llanura del Maremma”, foco de riesgo de reintroducción de malaria, por la presencia del vector y los cultivos de arroz. Los resultados del análisis climático aportan, que la temperatura representó el factor más importante que influye en la receptividad del área, justificado por un aumento de la temperatura media durante el periodo de 2005 a 2009, y mostrando un mayor periodo de transmisión favorable del parásito tanto para *P. vivax* y *P. falciparum*, con respecto al periodo de referencia climático 1961-1990. Este trabajo concluye que este aumento generalizado de la temperatura media durante el final de primavera y verano, podría favorecer el desarrollo del parásito, acortando el ciclo extrínseco de *Plasmodium spp* y el ciclo gonotrófico del vector, viéndose aumentado por tanto la duración de transmisión.

Por otro lado; en el caso de Grecia, que declaró en 2011 un brote de 93 casos y en 2015 otro brote con 6 nuevos casos de transmisión local, Pergantas.P (et al)(24) llevaron a cabo un estudio de campo y modelado, que evaluaba el potencial de riesgo de transmisión en la región, permitiéndoles concluir que el riesgo de resurgimiento de malaria aumentaba en las zonas costeras, áreas cercanas a los lagos y áreas de arrozales, donde la densidad del mosquito *Anopheles*, es mayor debido a las condiciones favorables, observándose los principales picos de riesgo en los meses de julio, agosto y septiembre, vinculándose con temperaturas más altas y favorables en la transmisión. Así pues recapitulando los diferentes aspectos discutidos en las presentes líneas, es posible aportar que la temperatura es uno de los factores más estudiados, demostrando una relación positiva con el aumento en el riesgo de

una posible transmisión de la malaria tanto en Europa como en España, pero no siendo esta la única variable a considerar dentro del fenómeno de cambio climático. Es por ello que, varios de los estudios aportan otras variables como las precipitaciones, las condiciones de los ecosistemas (zonas costeras, regadíos artificiales...) así como características relacionadas tanto con el vector como con el parásito.

Finalmente, es pertinente nombrar determinados aspectos que se han encontrado en común a lo largo del análisis de los diferentes artículos. Por un lado, *Sousa.A (et al)(58)* muestra que los principales factores impulsores de la malaria durante los periodos epidémicos de 1936-1943 se relacionan con las condiciones higiénico-sanitario y socio-económicas del momento, considerando que las condiciones climáticas tuvieron un papel como coadyuvante para el desarrollo y transmisión de la malaria autóctona(58). Del mismo modo, *Hertig.E (46)* y *Sousa.A (et al) (41)*, indican que los cambios migratorios, condiciones socio-económicas, crecimiento de la población, urbanización así como los sistemas sanitarios, se consideran variables críticas con respecto a la vulnerabilidad de una región. Es por ello que deben ser consideradas como un factor más a incluir dentro de la evaluación de riesgo de reintroducción de malaria.

Para concluir, a nivel mundial y en relación con los aspectos obtenidos acerca de la malaria y el cambio climático en la presente revisión, estudios llevados a cabo por *Ryan (et al) (63)* en la región de África, pronostican que el aumento de las temperaturas, supondrá un aumento de la transmisión de la malaria en regiones que previamente no eran adecuadas, caracterizadas por mostrar temperaturas frías en meses de otoño y primavera, por lo que el aumento de la temperatura, puede resultar en una temporada más larga de posible transmisión, durante la cual se producirá incidencia de paludismo. Por el contrario, el aumento de temperaturas por encima del nivel óptimo para que se de la transmisión, en áreas de África ya caracterizadas por las elevadas temperaturas, supondría una posible disminución en la transmisión del parásito.

Por otro lado, *Chaturvedi.S (et al)(64)* lleva a cabo un estudio para cuantificar la intensidad de transmisión de la malaria en la India, midiendo de esta manera el posible efecto del calentamiento global, y pronosticando un aumento en la

intensidad de la transmisión de la malaria en la India, pero también un aumento en la duración de la transmisión de malaria en un año, bajo las previsiones del futuro calentamiento global. Por otro lado, en Europa, *Baylis M* (65) mediante la realización de una revisión sistemática centrada en las enfermedades transmitidas por vectores en Reino Unido, aporta que el cambio climático favorecerá la idoneidad para la transmisión, resultado de su relación positiva con el aumento de las temperaturas, estableciendo que la creación de humedales y marismas saladas, junto con las temperaturas más cálidas pueden crear una situación de posible transmisión local.

Finalmente, *Franklinos LHV (et al)* (66) a través de una revisión de estudios de modelos de predicción climáticos y su efecto en las enfermedades transmitidas por vectores, entre ellas la malaria, concluye que no existe un consenso de como afectarán las condiciones climáticas, debido a los efectos de otros componentes del cambio global, es por ello que concluyen que, las futuras investigaciones no se deben centrar solo en el papel del cambio climático como único factor a tener en cuenta sino que se debe considerar la evidencia de variables adicionales que influyen en riesgo de la malaria.

### **9.1: PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Como punto fuerte de la presente revisión cabe destacar que la influencia del cambio climático en la malaria es un tema ampliamente discutido en la actualidad a nivel global. Además, pone de manifiesto la importancia de seguir realizando estudios con el objeto de aumentar el conocimiento en los diferentes aspectos implicados en su epidemiología y riesgo de transmisión, así como para preparar a la sociedad y los sistemas sanitarios para los escenarios futuros. No obstante, es necesario conocer las diferentes limitaciones de nuestro estudio.

En primer lugar se considera una limitación del proceso de búsqueda de información, la selección únicamente de dos bases de datos, Pubmed y Scopus, debido a la falta de acceso de otras bases de datos y/o estudios de revistas que requerían una suscripción, por lo que no se pudo obtener una relación completa de todos los estudios para la presente revisión.

Por otro lado, resaltar la limitación producida por dos criterios de inclusión, por un lado la inclusión de estudios publicados en castellano e inglés, siendo excluidos estudios relevantes redactados en otros idiomas; y por otro lado la

inclusión de estudios realizados en Europa y España; limitación por la cual estudios relevantes realizados en áreas de malaria endémica quedaban fuera de la muestra.

En cuanto al proceso de elaboración, mencionar que una revisión sistemática es llevada a cabo por un grupo de investigadores, de este modo cada etapa del proceso es sometida a una revisión por pares, facilitando y asegurando la obtención de una mayor cantidad de artículos relevantes, así como reduciendo la subjetividad que implica la realización por parte de un solo investigador como es el caso de la presente revisión.

Cabe mencionar también las limitaciones que aportan los diferentes artículos incluidos en el estudio, por un lado la heterogeneidad que aportan las diferentes metodologías aplicadas, donde se pueden observar análisis de riesgo por medio de modelos climáticos, no englobando el total de los factores implicados en el clima y por otro lado estudios donde se analiza el riesgo por medio de datos entomológicos y estadísticos junto con variables climáticas.

Así pues, es importante nombrar el posible sesgo de publicación de los diferentes estudios incluidos en la muestra, basado en la tendencia de publicar resultados significativos, obviando aquellas investigaciones que aporten resultados no significativos entre las variables que se investigan, por lo que no considerarlo podría ser causa de conclusiones erróneas. Dicho sesgo puede ser reducido mediante búsqueda en bases de datos de literatura gris.

Finalmente, mencionar las limitaciones con respecto a la herramienta QuADs: en primer lugar es una herramienta enfocada para evaluar el cumplimiento de una serie criterios de calidad establecidos (ítems) evaluados por diferentes investigadores, no siendo desarrollada para ser aplicada por un solo investigador. Por otro lado, el objeto de QuADs es ser aplicada en revisiones cuya búsqueda aporte estudios muy heterogéneos, por ello, el simple hecho de haber sido seleccionada para la presente revisión, ya es indicativo de la heterogeneidad aportada en la muestra de estudios y por ello no fue posible la realización del posterior análisis cuantitativo.

## 10. CONCLUSIONES

El cambio climático es sin duda uno de los mayores desafíos actuales, afectando globalmente y cuya principal causa es el calentamiento global, resultado del aumento de las temperaturas y que pese a las medidas implantadas por medio de acuerdos internacionales en las diferentes cumbres climáticas, esta sigue aumentando de manera más acelerada. Como muestra el informe del IPCC, las previsiones de aumento de temperatura pueden llegar a ser de hasta un 1,5°C más para el año 2030-2052, en consecuencia se verán aumentados los riesgos de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria.

Los artículos seleccionados en el presente estudio, permiten establecer una relación entre el cambio climático y la malaria, demostrando por un lado la influencia del cambio climático en un posible riesgo de reemergencia en áreas donde ya no es endémica y por otro, la sensibilidad de los vectores al clima; respondiendo de este modo a los objetivos propuestos. Con respecto a las variables a tener en cuenta vinculadas con el clima, los resultados han mostrado que la temperatura tiene una gran influencia en el vector, contribuyendo a completar su ciclo esporogónico, es por ello que, en zonas templadas se pronostican mayores cambios con respecto a la transmisión potencial del vector, dichas áreas corresponden a regiones denominadas de “Anophelismo sin malaria”; como son áreas del Sur de Europa y España. No obstante, pese a que la relación entre temperatura y malaria obtenida en los diferentes estudios es positiva, debe ser considerada como un cofactor en el aumento del riesgo de malaria, contemplando de este modo otras variables que influyen tanto en el vector como en la epidemiología de la enfermedad.

Por otro lado, aun no estando contemplado en los objetivos de la presente revisión, se ha observado que otros factores como los factores socioeconómicos, flujos migratorios, los sistemas de salud y las condiciones hidráulicas pueden tener influencia en la propagación e intensidad de la enfermedad, en áreas donde el vector este establecido y se viera potenciado por unas condiciones climáticas favorables, como las pronosticadas en los resultados de la presente revisión.

En conclusión, los 14 estudios establecen que en el sur de Europa y España, los cambios en la temperatura, así como en otras variables climáticas van a contribuir a que se den unas condiciones ambientales favorables para el vector, considerándose áreas de alta receptividad para la malaria, y viéndose aumentado el riesgo de transmisión local. No obstante todos contemplan como necesaria la participación de otros factores en el aumento de vulnerabilidad de las regiones de estudio, siendo de importancia la vigilancia de casos importados de malaria a causa de los flujos migratorios, siendo España y Europa regiones con alta incidencia en las últimas décadas.

Por otro lado, resaltar la importancia de los sistemas sanitarios, siendo necesaria una correcta formación a nivel clínico y epidemiológico del personal facultativo, para la correcta identificación de casos de malaria, sobre todo en aquellas comunidades autónomas donde el flujo de migración es mayor o áreas del sur, cercanas a la costa de África, región endémica de malaria. Así pues, y tras la pandemia de Covid19, los sistemas sanitarios y los sistemas socioeconómicos de España y Europa, se han visto debilitados, por ello se debe considerar como un factor de riesgo en el aumento de la vulnerabilidad a sufrir malaria, ya que históricamente fueron factores que contribuyeron a la erradicación de la misma.

En definitiva, la obtención de distintas variables vinculadas con la transmisión de la malaria hace necesario la realización de más estudios epidemiológicos con modelos que conecten la malaria y el cambio climático, considerando que sus efectos no son lineales y que coexisten otros factores no climáticos, y pudiendo incluso llegar a ser más relevantes en la transmisión de la enfermedad.

Así pues, concluir que España y Europa son áreas receptivas para la malaria, consecuencia del aumento de las temperaturas donde se generan ambientes adecuados, pero con un riesgo de resurgimiento bajo en relación con la influencia de otras variables involucradas, no obstante se hace necesaria una correcta vigilancia epidemiológica.



## 11 . BIBLIOGRAFÍA

1. Ogden NH. Climate change and vector-borne diseases of public health significance. *FEMS Microbiol Lett.* 16 de octubre de 2017;364(19):fnx186.
2. Paz S. Climate change impacts on vector-borne diseases in Europe: Risks, predictions and actions. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 3 de abril de 2023];1. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(20\)30017-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(20)30017-X/fulltext).
3. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Qué es el cambio climático [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/cambio-climatico/temas/cumbre-cambio-climatico-cop21/el-cambio-climatico/>.
4. López MS, Müller GV, Sione WF. Analysis of the spatial distribution of scientific publications regarding vector-borne diseases related to climate variability in South America. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol.* 1 de agosto de 2018;26:35-93.
5. Masson-Delmotte V, Pörtner HO, Skea J, Zhai P, Roberts D, Shukla PR, et al. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty.
6. Joint FAO/WHO Expert Committee on Zoonoses, Organization WH, Nations F and AO of the U. Joint WHO/FAO Expert Committee on Zoonoses [meeting held in Stockholm from 11 to 16 August 1958] : second report [Internet]. World Health Organization; 1959 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40435>.
7. Zoonosis [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>.
8. Garrido-Cardenas JA, González-Cerón L, Manzano-Agugliaro F, Mesa-Valle C. Plasmodium genomics: an approach for learning about and ending human malaria. *Parasitol Res.* 1 de enero de 2019;118(1):1-27.
9. Piperaki ET, Daikos GL. Malaria in Europe: emerging threat or minor nuisance? *Clin Microbiol Infect.* 1 de junio de 2016;22(6):487-93.

10. Vicente JL, Sousa CA, Alten B, Caglar SS, Falcutá E, Latorre JM, et al. Genetic and phenotypic variation of the malaria vector *Anopheles atroparvus* in southern Europe. *Malar J.* 11 de enero de 2011;10:5.
11. Paludismo [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/malaria>.
12. Terminología del paludismo de la OMS, actualización de 2021. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240038400>.
13. Fases de evolución del Plasmodium - Ciclo biológico de la malaria [Internet]. *lamalaria.com*. 2017 [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://lamalaria.com/formacion/evolucion-plasmodium-ciclo-biologico-malaria/>.
14. Milner DA. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Enero de 2018;8(1):a025569.
15. Ministerio de Sanidad - Profesionales - INFORMES Y EVALUACIONES PUBLICADOS POR EL CCAES [Internet]. [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/infoSitua.html>.
16. Gilson PR, Crabb BS. Morphology and kinetics of the three distinct phases of red blood cell invasion by *Plasmodium falciparum* merozoites. *Int J Parasitol.* 1 de enero de 2009;39(1):91-6.
17. Afrane YA, Githeko AK, Yan G. The Ecology of *Anopheles* Mosquitoes under Climate Change: Case Studies from the Effects of Environmental Changes in East Africa Highlands. *Ann N Y Acad Sci.* febrero de 2012;1249:204-10.
18. Medlock JM, Leach SA. Effect of climate change on vector-borne disease risk in the UK. *Lancet Infect Dis.* junio de 2015;15(6):721-30.
19. 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 U S A.* 24 de agosto de 2010;107(34):15135-9.

20. Agyekum TP, Botwe PK, Arko-Mensah J, Issah I, Acquah AA, Hogarh JN, et al. A Systematic Review of the Effects of Temperature on Anopheles Mosquito Development and Survival: Implications for Malaria Control in a Future Warmer Climate. *Int J Environ Res Public Health*. 7 de julio de 2021;18(14):7255.
21. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. *Infez Med*. 1 de junio de 2016;24(2):93-104.
22. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Chareonviriyaphap T, Coetzee M, et al. A global map of dominant malaria vectors. *Parasit Vectors*. 4 de abril de 2012;5:69.
23. Explorando 30 años de datos de casos de malaria en KwaZulu-Natal, Sudáfrica: Parte I. El impacto de los factores climáticos - Craig - 2004 - *Tropical Medicine & International Health - Wiley Online Library* [Internet]. [citado 30 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2004.01340.x>
24. Pergantas P, Tsatsaris A, Malesios C, Kriparakou G, Demiris N, Tselentis Y. A spatial predictive model for malaria resurgence in central Greece integrating entomological, environmental and social data. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178836.
25. Guía de recomendaciones para la prevención de la malaria en viajeros | SEMTSI [Internet]. [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://www.semtsi.es/guia-de-recomendaciones-para-la-prevencion-de-la-malaria-en-viajeros/>.
26. Paludismo - Informe Epidemiológico Anual 2019 [Internet]. 2021 [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2019>.
27. Informe mundial sobre paludismo 2022 - Mundo | ReliefWeb [Internet]. 2022 [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en:  
<https://reliefweb.int/report/world/world-malaria-report-2022>.
28. Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Davies CR. A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *J Med Entomol*. julio de 2002;39(4):621-30.

29. Bertola M, Mazzucato M, Pombi M, Montarsi F. Updated occurrence and bionomics of potential malaria vectors in Europe: a systematic review (2000–2021). *Parasit Vectors*. 15 de marzo de 2022;15(1):88.
30. Boualam MA, Pradines B, Drancourt M, Barbieri R. Malaria in Europe: A Historical Perspective. *Front Med*. 30 de junio de 2021;8:691095.
31. Legros F, Danis M, Board and EE. Surveillance of malaria in European Union countries. *Eurosurveillance*. 1 de mayo de 1998;3(5):45-7.
32. Voloc A, Djoba Siawaya JF. Malaria beyond its predominant endemic regions: Emerging threat or sporadic events? *Front Med*. 13 de septiembre de 2022;9:969271.
33. Linard C, Ponçon N, Fontenille D, Lambin EF. Risk of malaria reemergence in southern France: testing scenarios with a multiagent simulation model. *EcoHealth*. marzo de 2009;6(1):135-147.
34. Boccolini D, Menegon M, Di Luca M, Toma L, Severini F, Marucci G, et al. Non-imported malaria in Italy: paradigmatic approaches and public health implications following an unusual cluster of cases in 2017. *BMC Public Health*. 5 de junio de 2020;20(1):857.
35. 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*. 20 de abril de 2009;8(1):71.
36. Raele DA, Severini F, Boccolini D, Menegon M, Toma L, Vasco I, et al. Entomological Surveillance in Former Malaria-endemic Areas of Southern Italy. *Pathog Basel Switz*. 21 de noviembre de 2021;10(11):1521.
37. Doudier B, Bogreau H, DeVries A, Ponçon N, Stauffer WM, Fontenille D, et al. Possible Autochthonous Malaria from Marseille to Minneapolis. *Emerg Infect Dis*. agosto de 2007;13(8):1236-8.
38. Rotaeche Montalvo V, Hernández Pezzi G, de Mateo Ontañón S. Vigilancia epidemiológica del paludismo en España, 1996-1999. *SEMERGEN - Med Fam*. enero de 2001;27(8):438-42.
39. Erradicación de la malaria en España: 1964 libre de malaria [Internet]. *lamalaria.com*. [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://lamalaria.com/malaria/malaria-espana/libre-malaria/>.

40. 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*. 29 de junio de 2017;16(1):260.
41. Sousa A, García-Barrón L, Vetter M, Morales J. The historical distribution of main malaria foci in Spain as related to water bodies. *Int J Environ Res Public Health*. 6 de agosto de 2014;11(8):7896-917.
42. Peralta PSO, Vazquez-Torres MC, Latorre-Fandós E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azón A, et al. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Eurosurveillance*. 14 de octubre de 2010;15(41):19684.
43. Sugerida C. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018.
44. Odolini S, Gautret P, Parola P. Epidemiology of imported malaria in the mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012031. doi: 10.4084/MJHID.2012.031. Epub 2012 May 7. PMID: 22708046; PMCID: PMC3375659.
45. Clima Templado: qué es, características, tipos, flora y fauna [Internet]. <https://humanidades.com/>. [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://humanidades.com/clima-templado/>.
46. Hertig E. Distribution of Anopheles vectors and potential malaria transmission stability in Europe and the Mediterranean area under future climate change. *Parasit Vectors*. 8 de enero de 2019;12(1):18.
47. Rodríguez E. La lucha contra el paludismo en España en el contexto internacional. *Enf Emerg* 2003; 5(1):41-52.
48. Güell O. Identificados dos brotes de dengue autóctono en Ibiza con hasta seis turistas alemanes afectados [Internet]. *El País*. 2023 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2023-03-01/identificados-dos-brotes-de-dengue-autoctono-en-ibiza-con-hasta-seis-turistas-alemanes-afectados.html>.
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.

50. Harrison R, Jones B, Gardner P, Lawton R. Quality assessment with diverse studies (QuADS): an appraisal tool for methodological and reporting quality in systematic reviews of mixed- or multi-method studies. *BMC Health Serv Res.* 15 de febrero de 2021;21(1):144.
51. 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.* 31 de julio de 2010;9:221.
52. Bueno-Marí R, Jiménez-Peydró R. Anophelism in a former malaria area of northeastern Spain. *J Arthropod-Borne Dis.* 2013;7(2):147-53.
53. Sousa A, Morales J, Vetter M, Aguilar-Alba M, García-Barrón L. Influence of Monthly Temperatures on the Intra-annual Distribution of Autochthonous Malaria in Spain. En: Ksibi M, Ghorbal A, Chakraborty S, Chaminé HI, Barbieri M, Guerriero G, et al., editores. *Recent Advances in Environmental Science from the Euro-Mediterranean and Surrounding Regions (2nd Edition)*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 2373-7. (de Ingeniería y Ciencias Ambientales).
54. Sousa A, Aguilar-Alba M, Vetter M, García-Barrón L, Morales J. Spatiotemporal Distribution of Malaria in Spain in a Global Change Context. *Atmosphere.* abril de 2020;11(4):346.
55. Shapiro LLM, Whitehead SA, Thomas MB. Quantifying the effects of temperature on mosquito and parasite traits that determine the transmission potential of human malaria. *PLoS Biol.* octubre de 2017;15(10):e2003489.
56. Romi R, Boccolini D, Vallorani R, Severini F, Toma L, Cocchi M, et al. Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma plain (Central Italy) using a multi-factorial approach. *Malar J.* 30 de marzo de 2012;11:98.
57. Martens P, Kovats RS, Nijhof S, de Vries P, Livermore MTJ, Bradley DJ, et al. Climate change and future populations at risk of malaria. *Glob Environ Change.* 1 de octubre de 1999;9:S89-107.
58. Sousa A, Aguilar-Alba M, Vetter M, García-Barrón L, Morales J. Drivers of autochthonous and imported malaria in Spain and their relationship with meteorological variables. *Euro-Mediterr J Environ Integr.* 2021;6(1):33.
59. Caminade C, Kovats S, Rocklov J, Tompkins AM, Morse AP, Colón-González FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc*

Natl Acad Sci U S A. 4 de marzo de 2014;111(9):3286-91.

60. Schröder W, Schmidt G. Spatial modelling of the potential temperature-dependent transmission of vector-associated diseases in the face of climate change: main results and recommendations from a pilot study in Lower Saxony (Germany). *Parasitol Res.* diciembre de 2008;103 Suppl 1:S55-63.

61. Jetten TH, Martens WJM, Takken W. Model Simulations To Estimate Malaria Risk Under Climate Change. *J Med Entomol.* 1 de mayo de 1996;33(3):361-71.

62. Bueno Marí R, Jiménez Peydró R. [Malaria in Spain: entomological aspects and future outlook]. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82(5):467-79.

63. Ryan SJ, Lippi CA, Zermoglio F. Shifting transmission risk for malaria in Africa with climate change: a framework for planning and intervention. *Malar J.* 1 de mayo de 2020;19(1):170.

64. Chaturvedi S, Dwivedi S. Understanding the effect of climate change in the distribution and intensity of malaria transmission over India using a dynamical malaria model. *Int J Biometeorol.* julio de 2021;65(7):1161-75.

65. Baylis M. Potential impact of climate change on emerging vector-borne and other infections in the UK. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 5 de diciembre de 2017;16(Suppl 1):112.

66. Franklino LHV, Jones KE, Redding DW, Abubakar I. The effect of global change on mosquito-borne disease. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2019;19(9):e302-12.

**12. ANEXOS:****ANEXO I:** ítems a incluir en una revisión sistemática. PRISMA 2020 (The PRISMA 2020 statement).

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	



**ANEXO I: Continuación.**

Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.
<b>RESULTADOS</b>		
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.
<b>DISCUSIÓN</b>		
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>		
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.

**ANEXO II:** Estrategia de búsqueda en diferentes bases de datos.

<b>BÚSQUEDA EN PUBMED</b>	
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>#1 Search:</b> ((malaria[MeSH Terms]) OR (malaria[Title/Abstract])) OR (plasmodium falciparum[Title/Abstract])	<a href="#">110,422</a>
<b>#2 Search:</b> ((((((climate change[MeSH Terms]) ) ) OR (global warming[MeSH Terms])) OR (climate change[Title/Abstract])) OR (global warming[Title/Abstract]))	<a href="#">69,706</a>
<b>#1 AND #2 Search:</b> (((malaria[MeSH Terms]) OR (malaria[Title/Abstract])) OR (plasmodium falciparum[Title/Abstract])) AND ((((((climate change[MeSH Terms]) ) ) OR (global warming[MeSH Terms])) OR (climate change[Title/Abstract])) OR (global warming[Title/Abstract]))	<a href="#">635</a>

<b>BÚSQUEDA EN SCOPUS</b>	
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>TITLE-ABS-KEY</b> ( "malaria" OR "plasmodium falciparum" )	146,295 results
<b>TITLE-ABS-KEY</b> ( "climate change" OR "enviromental change" OR "climate variation" OR "global warming" )	478,843 results
<b>#1 AND #2 ( TITLE-ABS-KEY</b> ( "malaria" O "plasmodium falciparum" ) ) Y ( <b>TITLE-ABS-KEY</b> ( "cambio climático" O "cambio ambiental" O "variación climática" O "calentamiento global" ) )	1,687 resultados

**ANEXO III:** Herramienta QuADS (Quality assesment with diverse studies).

QuADS Critería	0	1	2	3
<b>1. Theoretical or conceptual underpinning to the research</b>	No mention at all.	General reference to broad theories or concepts that frame the study. e.g. key concepts were identified in the introduction section.	Identification of specific theories or concepts that frame the study and how these informed the work undertaken. e.g. key concepts were identified in the introduction section and applied to the study.	Explicit discussion of the theories or concepts that inform the study, with application of the theory or concept evident through the design, materials and outcomes explored. e.g. key concepts were identified in the introduction section and the application apparent in each element of the study design.
<b>2. Statement of research aim/s</b>	No mention at all.	Reference to what the sought to achieve embedded within the report but no explicit aims statement.	Aims statement made but may only appear in the abstract or be lacking detail.	Explicit and detailed statement of aim/s in the main body of report.
<b>3. Clear description of research setting and target population</b>	No mention at all.	General description of research area but not of the specific research environment e.g. 'in primary care.'	Description of research setting is made but is lacking detail e.g. 'in primary care practices in region [x]'. quantitative component could strengthen the design.	Specific description of the research setting and target population of study e.g. 'nurses and doctors from GP practices in [x] part of [x] city in [x] country.'
<b>4. The study design is appropriate to address the stated research aim/s</b>	No research aim/s stated or the design is entirely unsuitable e.g. a Y/N item survey for a study seeking to undertake exploratory work of lived experiences. .	The study design can only address some aspects of the stated research aim/s e.g. use of focus groups to capture data regarding the frequency and experience of a disease.	The study design can address the stated research aim/s but there is a more suitable alternative that could have been used or used in addition e.g. addition of a qualitative or	The study design selected appears to be the most suitable approach to attempt to answer the stated research aim/s.
<b>5. Appropriate sampling to address the research aim/s</b>	No mention of the sampling approach.	Evidence of consideration of the sample required e.g. the sample characteristics are described and appear appropriate to address the research aim/s.	Evidence of consideration of sample required to address the aim. e.g. the sample characteristics are described with reference to the aim/s.	Detailed evidence of consideration of the sample required to address the research aim/s. e.g. sample size calculation or discussion of an iterative sampling process with reference to the research aims or the case selected for study.
<b>6. Rationale for choice of data collection tool/s</b>	No mention of rationale for data collection tool used.	Very limited explanation for choice of data collection tool/s. e.g. based on availability of tool.	Basic explanation of rationale for choice of data collection tool/s. e.g. based on use in a prior similar study.	Detailed explanation of rationale for choice of data collection tool/s. e.g. relevance to the study aim/s, co-designed with the target population or assessments of tool quality.
<b>7. The format and content of data collection tool is appropriate to address the stated research aim/s</b>	No research aim/s stated and/or data collection tool not detailed.	Structure and/or content of tool/s suitable to address some aspects of the research aim/s or to address the aim/s superficially e.g. single item response that is very general or an open-response item to capture content which requires probing.	Structure and/or content of tool/s allow for data to be gathered broadly addressing the stated aim/s but could benefit from refinement. e.g. the framing of survey or interview questions are too broad or focused to one element of the research aim/s.	Structure and content of tool/s allow for detailed data to be gathered around all relevant issues required to address the stated research aim/s.
<b>8. Description of data collection procedure</b>	No mention of the data collection procedure.	Basic and brief outline of data collection procedure e.g. 'using a questionnaire distributed to staff'.	States each stage of data collection procedure but with limited detail or states some stages in detail but	Detailed description of each stage of the data collection procedure, including when, where and how

			omits others e.g. the recruitment process is mentioned but lacks important details.	data was gathered such that the procedure could be replicated.
<b>9. Recruitment data provided</b>	No mention of recruitment data.	Minimal and basic recruitment data e.g. number of people invited who agreed to take part.	Some recruitment data but not a complete account e.g. number of people who were invited and agreed.	Complete data allowing for full picture of recruitment outcomes e.g. number of people approached, recruited, and who completed with attrition data explained where relevant.
<b>10. Justification for analytic method selected</b>	No mention of the rationale for the analytic method chosen.	Very limited justification for choice of analytic method selected. e.g. previous use by the research team.	Basic justification for choice of analytic method selected e.g. method used in prior similar research.	Detailed justification for choice of analytic method selected e.g. relevance to the study aim/s or comment around of the strengths of the method selected.
<b>11. The method of analysis was appropriate to answer the research aim/s</b>	No mention at all.	Method of analysis can only address the research aim/s basically or broadly.	Method of analysis can address the research aim/s but there is a more suitable alternative that could have been used or used in addition to offer a stronger analysis.	Method of analysis selected is the most suitable approach to attempt answer the research aim/s in detail e.g. for qualitative interpretative phenomenological analysis might be considered preferable for experiences vs. content analysis to elicit frequency of occurrence of events.
<b>12. Evidence that the research stakeholders have been considered in research design or conduct.</b>	No mention at all.	Consideration of some the research stakeholders e.g. use of pilot study with target sample but no	Evidence of stakeholder input informing the research. e.g. use of pilot study with feedback influencing the study	Substantial consultation with stakeholders identifiable in planning of study design and in preliminary work e.g. consultation in the
		stakeholder involvement in planning stages of study design.	design/conduct or reference to a project reference group established to guide the research.	conceptualisation of the research, a project advisory group or evidence of stakeholder input informing the work.
<b>13. Strengths and limitations critically discussed</b>	No mention at all.	Very limited mention of strengths and limitations with omissions of many key issues. e.g. one or two strengths/limitations mentioned with limited detail.	Discussion of some of the key strengths and weaknesses of the study but not complete. e.g. several strengths/limitations explored but with notable omissions or lack of depth of explanation.	Thorough discussion of strengths and limitations of all aspects of study including design, methods, data collection tools, sample & analytic approach.