



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: El Paludismo en España desde una
perspectiva histórica**

Autor: Laura San Juan López

Tutor: Francisco Ponce Gordo

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción y antecedentes

2.1 El paludismo

2.2 Sintomatología

2.3 El agente etiológico, Plasmodium sp.

2.4 Vector de la malaria: mosquito Anopheles

2.5 Ciclo biológico del parásito y transmisión

2.6 Diagnóstico y tratamiento

2.7 Situación actual

2.8 Estrategia global contra la malaria (2016-2030)

3. Objetivos

4. Metodología

5. Resultados y discusión

5.1 Descubrimiento del parásito y la enfermedad palúdica

5.2 Descubrimiento del vector

5.3 Distribución espacio temporal de la malaria en España en los siglos XVIII y XIX

5.4 Valencia, el territorio más castigado

5.5 Ferrocarril y paludismo

5.6 Morbilidad y mortalidad del paludismo en el siglo XVIII

5.7 Métodos de erradicación del paludismo

5.8 Retroceso del paludismo – siglos XIX y XX

5.9 Tratamientos contra la malaria

6. Conclusiones

7. Referencias bibliográficas

1. Resumen

El paludismo o malaria es una enfermedad causada por el protozoo *Plasmodium* sp. y que se transmite por la picadura de varias especies del mosquito *Anopheles* sp. Es una enfermedad que afecta a hombres, monos y aves. Pese a que en la actualidad, el paludismo es una enfermedad que esta erradicada en España, durante los siglos XVIII y XIX, se expandió de forma muy importante por el país. La situación del país durante este periodo de tiempo, contribuyo notablemente a la expansión de la enfermedad. España sufrió la Guerra de Sucesión (1701-1713), la Guerra de Independencia (1808-1814) y la Guerra Carlista (1823-1840), así como diversos cambios políticos como la Monarquía Absoluta de los Borbones, el Trienio Liberal o la Década ominosa entre otros muchos. Esta situación de inestabilidad, tuvo una gran repercusión social-económica, que favoreció la expansión del parásito *Plasmodium*. La enfermedad de la malaria ha sido una gran desconocida a lo largo de mucho tiempo. Hasta el siglo XIX, no se empezaron a conocer los mecanismos de transmisión de la enfermedad, las causas y los posibles tratamientos. A partir del siglo XX, gracias al conocimiento mas amplio de la enfermedad, se pudieron establecer programas antipalúdicos para tratar de frenar la transmisión y el avance de la enfermedad.

Todos estos tratamientos junto con medidas profilácticas como el uso de insecticidas consiguieron que la malaria se erradicara en Europa y América del Norte a lo largo del siglo XX.

2. Introducción y antecedentes

2.1 El paludismo

Plasmodium es un parásito que se transmite por la picadura del mosquito *Anopheles*. Es una de las enfermedades transmitidas por mosquitos más peligrosas y graves del mundo, aunque se puede prevenir y curar. *Plasmodium falciparum* es la principal causa de muerte en las zonas tropicales (África, Asia y Latinoamérica). Supone el 50 % de los casos de malaria y la totalidad de las muertes por malaria en todo el mundo.

El paludismo en nuestro país ha sido una enfermedad endémica hasta la segunda mitad del siglo XX, ya que en el 1964 se declaró libre del paludismo.

Actualmente el vector esta ampliamente distribuido por el país, debido a que las condiciones climáticas contribuyen a que el mosquito sobreviva. *Anopheles atroparvus* era el vector natural del paludismo en España cuando era endémica.

2.2 Sintomatología

La sintomatología y la evolución de la enfermedad va a depender de muchos factores, como la especie del parásito, el componente genético o la inmunidad del hospedador.

Los síntomas de la malaria pueden aparecer a los 7 días tras la picadura del mosquito. Sin embargo, normalmente, el tiempo entre la infección y el inicio de los síntomas (periodo de incubación) suele ser de 7 a 18 días, dependiendo de la especie de parásito que infecte. En algunos casos, los síntomas se pueden desarrollar hasta 1 año después de la infección. Los síntomas iniciales (se dan en la fase de pródromos) suelen ser parecidos a los de la gripe, y es por eso que muchas veces no se suelen identificar con la malaria. Son vómitos, sudores, fiebre alta, dolor de cabeza, dolores musculares, diarrea y malestar general.

Después, aparecen las fases más típicas de la malaria: la primera es la fase fría, que suele durar varias horas, que se caracteriza porque el enfermo siente mucho frío y escalofríos. La siguiente fase es la fase caliente, que dura entre 1 y 6 horas, y que se caracteriza porque aquí el paciente sufre fiebre muy alta, que puede alcanzar hasta los 40°C o más, y va acompañada de una diaforesis mínima junto con convulsiones febriles. Si esta fase se prolonga, se puede generar un daño cerebral por hipertermia. En la tercera y última fase, la temperatura corporal se normaliza, se produce una diaforesis generalizada y una fuerte astenia que normalmente provoca sueño.

Plasmodium falciparum es la especie de malaria que causa los síntomas más severos y es responsable de la mayor parte de las muertes que se producen por malaria en el mundo. Por ello, en este caso es fundamental tratar rápidamente al paciente para evitar estas graves complicaciones. Una de las complicaciones más graves que se pueden dar es la denominada malaria cerebral, en la que el cerebro se inflama, pudiendo generar convulsiones, coma y un daño cerebral permanente. Otras complicaciones son la anemia, que se produce porque el parásito destruye los glóbulos rojos del enfermo, insuficiencia hepática e ictericia, caída de la presión arterial, edema pulmonar, dificultades respiratorias, hinchazón y ruptura del bazo y deshidratación.

2.3 El agente etiológico, *Plasmodium sp*

El género *Plasmodium* posee un total de unas 127 especies y subespecies y el hombre es el hospedador habitual de cuatro de estas especies.

Las especies que infectan al hospedador humano son:

- *Plasmodium falciparum*: es la más virulenta de todas las especies de malaria que afectan a humanos. Los merozoitos de *P.falciparum* puede invadir todo tipo de

eritrocitos, por lo que la infección por este tipo de especie genera unos niveles de parasitemia muy alta. En la mayoría de los infectados, la enfermedad suele remitir sin mayores complicaciones, pero en el 1-2% de los infectados se desarrollan complicaciones graves.^[2,3]

- *Plasmodium vivax*: se encuentra sobre todo en Asia (en el Sudeste asiático es endémica), y en algunas zonas del norte de África y Latinoamérica. Esta especie causa la denominada malaria vivax, en la que se pueden observar recidivas hasta 8 años de la infección inicial.^[2,3]
- *Plasmodium malariae*: presenta una amplia distribución geográfica. Es la única especie de *Plasmodium* que afecta a humanos y animales salvajes como los chimpancés. Sus niveles de parasitemia son muy bajos, debido a que los merozoitos solo pueden invadir eritrocitos ancianos.^[2,3]
- *Plasmodium ovale*: es muy infrecuente en los humanos y se suele dar en el oeste de África. La sintomatología es muy leve y se suele tratar eficazmente con la cloroquina.^[2,3]
- *Plasmodium knowlesi*: aunque es la especie que afecta más comúnmente a los monos del sudeste asiático y de Sudamérica, también se ha visto que puede infectar al hombre.^[2,3]

2.4 Vector de la malaria: mosquito *Anopheles*

La malaria se transmite al ser humano a través un díptero de la familia Culicidae y género *Anopheles*. Las hembras son las que realmente transmiten la enfermedad a través de su picadura. Se alimentan de sangre humana para alimentarse y nutrir a sus huevos. El éxito del parásito de la malaria depende de la temperatura ambiente y la humedad, y de que el mosquito viva lo suficiente como para permitir que el parásito complete su ciclo en él.

Anopheles sufre 4 etapas en su ciclo de vida: huevo, larva, ninfa y adulto. Las primeras tres etapas se desarrollan normalmente en el agua y duran unos 5-14 días. La etapa adulta es aérea. Los machos se alimentan de néctar y otras fuentes de azúcar, mientras que las hembras se alimentan de sangre para el desarrollo de los huevos. Tras la ingesta de sangre, la hembra descansará y los huevos se desarrollan. Este proceso suele durar unos 2-3 días. Cuando los huevos se han desarrollado por completo, la hembra los pone y reanuda la búsqueda de un nuevo huésped. Las hembras son capaces de sobrevivir hasta un mes, pero en la naturaleza solo sobreviven 1-2 semanas. Su supervivencia en el medio depende de la temperatura y

humedad, y también de su capacidad para poder alimentarse con la sangre de los hospedadores.

En el mundo, hay aproximadamente unas 3.500 especies de este mosquito. La malaria humana solo es transmitida por las hembras de *Anopheles*, luego solo transmiten la enfermedad unas 40 especies en la naturaleza. Este mosquito se encuentra distribuido por todo el mundo, menos en la Antártida, y pueden transmitir la malaria en áreas endémicas, y también en áreas donde la malaria haya sido erradicada.

En España hay 15 especies. Las más importantes en la transmisión de la enfermedad son *A. atroparvus* y *A. sergentii* (en las Islas Canarias). En África, el vector que predomina es *A. gambiae*, que transmite *P. falciparum*.

2.5 Ciclo biológico del parásito y transmisión

Para desarrollarse, *Plasmodium* necesita 2 tipos de hospedadores: un invertebrado (en este caso será el mosquito *Anopheles*) y un vertebrado, que podrá ser un ave, reptil o mamífero. El vertebrado será el hospedador principal, y el invertebrado es el vector.

El ciclo se puede dividir en dos fases: la fase en el vertebrado y la fase en el invertebrado. En la fase del vertebrado, el mosquito infectado toma sangre del vertebrado a través de la picadura, y así inyecta saliva que va a contener la forma de esporozoito.^[2] Una vez que alcanzan el torrente sanguíneo, los esporozoitos llegan a los sinusoides hepáticos. De ahí, pasaran a los hepatocitos del hígado, no sin antes tener que superar dos obstáculos: las células endoteliales y las células de Kupffer. Al llegar a los hepatocitos, los esporozoitos van migrando de unas células a otras, provocando la muerte de dichas células, hasta llegar a una célula hepática en la que se instalan. Una vez allí, los esporozoitos evolucionan a trofozoitos, los cuales se alimentan en el citoplasma de la célula hepática.^[2] Cuando el trofozoito esta maduro, comienza a realizar la esquizogonia. Se empiezan a formar núcleos hijos, transformándose en esquizontes hepáticos, que tras la citocinesis, darán lugar a los merozoitos. Esta fase es asintomática y dura unos 5 -7 días.

Estos merozoitos salen a sangre e infectan los eritrocitos. Dentro de ellos, los merozoitos se transforman de nuevo en trofozoitos. El parásito de nuevo se alimenta en el citoplasma de los eritrocitos, con lo que aumenta de tamaño.^[2] Después, el trofozoito se divide, y pasa a ser esquizonte. Cuando el esquizonte madura, el eritrocito se rompe y se liberan todos los merozoitos, que infectan al resto de los eritrocitos. Este hecho ocurre durante unos 4 días y esta fase va acompañada de sintomatología. Los merozoitos en un punto sufren diferenciación sexual y se desarrollan los denominados pregametos o gamontes.^[2]

En segundo lugar, se produce la fase en el vector, que consiste en que cuando el mosquito ingiere la sangre con los eritrocitos infectados, los gametos se desarrollan y dan lugar a un ooquinetto móvil. Cuando este se diferencia, llega al intestino del mosquito, donde se transforma en ooquiste. El ooquiste se divide y da lugar a los esporozoitos, la capsula del ooquiste se rompe y libera los esporozoitos, que invaden las células del epitelio de las glándulas salivares. Terminan en la cavidad secretoria. Así cuando el mosquito pica al hospedador, le infecta.^[2]

2.6 Diagnóstico y tratamiento

En la malaria, el diagnóstico precoz es fundamental para evitar las complicaciones más severas de la enfermedad. Las pruebas más sensibles son los exámenes de muestras de sangre periférica, como son la realización de frotis o gota gruesa, además de diversas tinciones, que nos aportan una valiosa información. También existen pruebas de diagnóstico rápido y muy sensibles que no requieren equipo especializado y son estables a la temperatura, como son las pruebas Dispstick, que identifican antígenos parasitarios como la proteína HRP-2 o la detección de la lactato deshidrogenasa (LDH).^[1,17]

En cuanto al tratamiento, el remedio tradicional que se usaba para la malaria era la corteza del árbol de quina, a partir de la cual se obtuvieron los derivados sintéticos. Tras la II Guerra Mundial, se comenzó a utilizar la cloroquina, la cual ha sido fundamental para frenar el avance de la enfermedad.^[1]

Es imprescindible administrar el tratamiento dentro de las primeras 24 horas después del inicio de la fiebre. Para la infección por *P.falciparum*, la OMS recomienda tratamientos combinados con artemisinina, ya que actualmente se han observado resistencias. En zonas de baja transmisión se añadirá al tratamiento una dosis baja y única de primaquina para evitar la transmisión de la enfermedad. En el tratamiento de la infección por *P. vivax*, se utiliza la cloroquina.^[17] En zonas donde el parásito se haya hecho resistente a este medicamento, las infecciones se abordarán con un tratamiento combinado basado en la artemisinina. En el caso del paludismo grave, se trata con artesunato inyectable durante 24 horas, además de TCA completo de 3 días por vía oral. A menores de 6 años, el artesunato se administra por vía rectal. En la actualidad, el uso de TCA se ha ampliado en muchos países como tratamiento de primera línea, incluso en los países en los que la malaria es endémica.^[17]

La profilaxis juega un papel muy importante en la lucha antipalúdica. Por ello, es necesario concienciar al viajero para que utilice medidas barrera que eviten el contacto con el vector, además de repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas con insecticidas.

Es también muy importante elegir una quimioprofilaxis correcta, y que el paciente cumpla con la pauta establecida. En la actualidad, existe un amplio abanico de fármacos, algunos ya establecidos como la cloroquina, cloroquina-proguanil, doxiciclina y mefloquina; y otros en estudio como la atovuona-proguanil, tafenoquina y azitromicina. El régimen profiláctico ha de empezar una o dos semanas antes del viaje, y después continuar durante todo el tiempo que permanezca en la zona palúdica, prolongándolo hasta cuatro semanas después de su retorno. Ninguna profilaxis es 100 % eficaz. ^[1,17]

2.7 Situación actual

Aproximadamente, la mitad de la población esta expuesta al paludismo. *Plasmodium falciparum* es el causante de la mayor parte de las muertes provocadas por el paludismo actualmente en todo el mundo y además es prevalente en el continente africano. La OMS estima que en 2015 se registraron 212 millones de casos de paludismo en todo el mundo. Sin embargo, a día de hoy el África subsahariana sigue siendo la región mas afectada por esta enfermedad. En el 2015, el 90% de los casos y el 92% de los fallecimientos se registraron en esta zona. A día de hoy, siguen siendo los niños los que corren un riesgo mas alto de sufrir paludismo. Entre 2010 y 2015, la incidencia se redujo en un 21% y la tasa de mortalidad en un 29% a nivel mundial (6,8 millones de muertes evitadas).^[21]

En Europa, la mayor parte de los casos son importados. En el año 2012 fueron notificados 5.161 casos confirmados importados de malaria en 26 países de la UE.

En España, ha habido algunos casos de paludismo bastante recientes. En 2007, se publicó un caso de paludismo en un varón de 30 años por trasplante hepático de un donante que había sufrido paludismo.^[21] En 2014, se detectaron 2 casos de paludismo; uno congénito en un recién nacido cuya madre había viajado a un país endémico durante el embarazo, y el otro caso fue de paludismo inducido por un trasplante renal a un varón de 52 años.^[21]

2.8 Estrategia global contra la malaria (2016-2030)

El programa Mundial sobre el paludismo de la OMS, estableció la Estrategia Técnica Mundial (2016-2030) para frenar la malaria en los países en los que aun es endémica. La novedosa estrategia, encaminada a disminuir estas cifras de mortalidad, se basa en 3 premisas fundamentales: lograr el acceso universal a la prevención, diagnóstico, y tratamiento del paludismo^[20,21], así como eliminar el paludismo y en las zonas donde ya no sea endémico, intensificar la vigilancia para evitar la reaparición de casos.

Los cuatro objetivos fundamentales establecidos son: disminuir la tasa de mortalidad por malaria en al menos un 90%, reducir la incidencia del paludismo en un 90%, eliminar como mínimo el paludismo de 35 países y prevenir que se vuelva a reestablecer la enfermedad en los países en los que ya esta erradicada.^[19]

3.Objetivos

- Realizar un seguimiento del avance y la distribución de la malaria en España desde un punto de vista histórico.
- Analizar la aparición de nuevos descubrimientos acerca de la enfermedad.
- Estudiar la metodología, organización y resultados de la lucha antipalúdica.
- Comparar datos históricos y actuales para demostrar la evidente mejora mundial.

4.Metodología

La metodología está basada en la búsqueda de bibliografía mediante bases de datos en internet, para la realización de análisis, comparación y síntesis de los contenidos seleccionados, pudiendo así establecer conclusiones.

Entre las fuentes utilizadas encontramos las siguientes: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Organización Mundial de la Salud; Center for Disease Control and Prevention; una tesis doctoral y otros artículos relacionados.

5.Resultados y discusión

5.1 Descubrimiento del parásito y de la enfermedad palúdica

Las fiebres palúdicas fueron descritas por primera vez en el año 400aC por Hipócrates. El nombre que se le daba a la enfermedad recordaba a sus síntomas, se hablaba de las “fiebres intermitentes”^[1]. A finales del siglo XVIII, surgieron ciertas teorías que apuntaban a los gérmenes como los causantes de la malaria, en las cuales fue pionero Koch. A partir de las primeras investigaciones médicas, se comenzó a detectar el parásito circulando en sangre de los enfermos; Meckel, Virchow y Frerichs identificaron por primera vez un pigmento en la sangre de los pacientes enfermos, debido a la destrucción de los eritrocitos.^[5,12] Pero no fue hasta el año 1880 cuando el médico militar Charles Louis Alphonse Laveran, tras muchas observaciones, evidenció el origen protozoario de esta enfermedad. En 1885, Marchiafava y Celi, situaron a este protozoo a nivel taxonómico, recibiendo el nombre genérico de

Plasmodium.^[6] Estos dos científicos, además, demostraron la transmisión del paludismo por la sangre del enfermo.

Una vez aceptado como agente etiológico el vector, Laveran sostenía que existía una única especie de protozoo, mientras que otros autores defendían la existencia de varias especies. Finalmente, a partir del 1889, se establecieron las siguientes especies: *P. falciparum* (Welch, 1897), *P. vivax* (Grassi y Feletti, 1890), *P. ovale* (Stephens, 1892) y *P. malariae* (Feletti y Grassi, 1889).^[1,12]

5.2 Descubrimiento del vector

Tras conocer el agente causante de la malaria e identificarlo, solo quedaba averiguar como se transmitía la enfermedad. Las primeras hipótesis apuntaban a que la enfermedad se transmitía por el aire, aunque algunos autores como Laveran defendían el origen hídrico de la infección: el parásito se ingería y pasaba al tubo digestivo y a la circulación.^[1,12]

La primera idea de la relación entre la enfermedad y los mosquitos apareció de la mano de Patrik Manson, quien en 1894 postuló que los cuerpos flagelados del parásito podían ser transmitidos por mosquitos. Cuando nacían las larvas, se alimentaban de los cuerpos de sus padres infectándose de nuevo. El hombre se podía contaminar bebiendo agua infectada o respirando aire contaminado.^[1,12] Así, basándose en estos estudios, el discípulo de Manson, Ronald Ross, continuó las investigaciones sobre la transmisión del paludismo. Comenzó a criar mosquitos, y los alimentaba con la sangre de pacientes enfermos por malaria, y pudo observar que dentro del tubo digestivo de los mosquitos aparecían parásitos con forma de flagelos.^[1,4]

Siguiendo la investigación, dió de beber a diez individuos sanos agua con el producto de trituración de mosquitos previamente nutridos con sangre de un palúdico y observó que en tres de ellos se desarrollaba la enfermedad.^[1,12] Después de estos experimentos, Ross comenzó a preguntarse si los mosquitos que estaba criando eran los transmisores de la malaria, así que continuó sus investigaciones con especies de mosquitos de zonas altamente palúdicas.^[4]

Tras dos años y medio de investigaciones y de diseccionar más de 100 mosquitos, solo consiguió 8 mosquitos en los que se podían observar las mismas fases larvarias que Laveran había obtenido en la sangre humana, por lo que en el año 1896, Ross afirmó que el parásito palúdico pasaba del hombre al mosquito a través de la picadura. Ganó el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1902.^[1]

Sin embargo, Ross no fue capaz de identificar la especie de mosquito, por lo que envió ejemplares a Grassi para que los examinara.^[1,6]

Giovani Batista Grassi realizó una exhaustiva investigación de insectos y otros animales de zonas con un alto nivel de paludismo, como sanguijuelas, garrapatas, moscas, chinches, piojos tábanos, y pulgas. A finales del 1898 pudo determinar que la especie que transmitía la malaria era el mosquito del género *Anopheles*.^[1,6]

Las aportaciones al descubrimiento del vector de malaria por parte de los médicos españoles también fueron de gran importancia.

Los primeros doctores que se embarcaron en los estudios sobre malaria fueron Francisco Huertas y Antonio Mendoza, quienes en 1901 realizaron un estudio pormenorizado del paludismo y su profilaxis en Cáceres. Un año después, el galeno italiano Gustavo Pittaluga, debido al interés que se desató sobre la enfermedad, se afincó en España y se convirtió en el jefe de Servicio de Desinfección del Instituto de Higiene Alfonso XIII^[1,6]. Pittaluga analizó la situación epidemiológica de Valencia, Baleares, Madrid y Cataluña y resaltó la presencia de *Anopheles superpictus* y *Anopheles claviger*. Jugó un papel muy importante en las campañas antipalúdicas del país, pero tras la Guerra civil, fue exiliado a Cuba, donde vivió sus últimos años^[1,6].

El médico español Gil y Morte en 1900, destacó que la temperatura podía influir de manera muy importante en el desarrollo de los mosquitos. De esta forma se pudieron establecer años más tarde unos valores óptimos de temperatura en los que el parásito era capaz de completar su ciclo.^[1,6] Otra figura importante fue la del entomólogo Juan Gil Collado, cuya gran destreza para identificar específicamente los culícidos, le hicieron formar parte de la Comisión Central Antipalúdica y ser profesor en el Instituto de Higiene Alfonso XIII. Llegó a ser considerado uno de los mayores especialistas de la época, y por ello Pittaluga y Sadí de Buen, le encargaron un estudio acerca de la distribución y biología de los culícidos que existían en España^[1,6].

5.3 Distribución espacio temporal de malaria en España en los siglos XVIII y XIX

Durante los siglos XVIII y XIX, la expansión de la malaria en España fue uno de los problemas más importantes de la época.

En Andalucía, a partir del año 1706, una de las regiones más castigadas fue Sevilla, especialmente los barrios más humildes como San Roque, La Calzada y San Fernando. Desde el año 1751, la epidemia comenzó a extenderse por Jaén, Córdoba, Málaga, Granada y Almería. Precisamente en estas 3 últimas provincias, los brotes de paludismo se relacionaban directamente con los frecuentes desbordamientos de aguas torrenciales, arroyos y ríos, que unido a las altas temperaturas de la zona, favorecían un hábitat muy confortable para el

desarrollo del vector. Otro territorio muy afectado fue Jerez de la Frontera, de la provincia de Cádiz, en la cual se produjo un brote palúdico en 1782 en las poblaciones colindantes al río Guadalquivir debido al desbordamiento del mismo. Poco tiempo después, Córdoba y otras zonas de Cádiz se vieron inmersas en varias epidemias.^[6,8]

También hay datos registrados de brotes en Aragón, tanto en Teruel como en Bajo Aragón. En Navarra existen pocos datos sobre paludismo, aunque se cree que no fue una zona muy afectada debido principalmente a que el clima era menos favorable para el desarrollo y supervivencia del vector. Sin embargo, algunas regiones de esta comunidad se vieron afectadas sobre el año 1779, como Pamplona, Tudela, Mendavia y Olite.^[6,8]

En Castilla-La Mancha, destaca la provincia de Ciudad Real, muy afectada, junto con Manzanares, Bolaños, Daimiel y Valdepeñas desde 1706 a 1712. En 1724 las fiebres azotaron Añover del Tajo, y a partir de 1785 prácticamente toda la comunidad sucumbió a las fiebres palúdicas.^[8]

En Baleares, solo hay datos de fiebres palúdicas en Mallorca y Menorca, apareciendo los primeros datos en el año 1733. La Rioja también sufrió las fiebres palúdicas, aunque sólo hay constancia de que las sufrieran en el año 1827. La región de Murcia también se vio bastante afectada, especialmente Cartagena en las zonas arroceras de la Vega del Segura, Lorca y Fuente del Alamo.^[8]

En Cataluña, a partir de 1722, una docena de pueblos, la mayoría de los cuales se encontraban en las tierras de poniente, sufrieron la enfermedad, como Comarca del Segriá (Torrefarrera, Corbins, Rosselló, Vilanova d'Alpicat, Benavent de Lleida, Vilanova de Segriá y Alguaire), en la de Noguera (Tèrmens, la Portella y Menàrguens) y en la de los Garrigues (Castelldans y el Cogul). Mas tarde, Mont Blanc actuó como foco de expansión por toda la Cuenca de Barberá^[8]. Una zona destacada en Cataluña fue el llano de Llobregat donde el paludismo era endémico. El gobierno, ante esta ola de infecciones por paludismo, prohibió el cultivo de arroz. Se instauró una gran polémica debido a que el arroz era el único sustento de la población más humilde y pobre. De manera que el gobierno optó por autorizar lo que se conoce como cultivo de arroz en secano.^[11]

El cultivo de arroz en secano era realmente un cultivo de regadío, con la diferencia de que se realizaban riegos periódicos que evitaban el estancamiento y suponía un ahorro y una menor dependencia del agua. El objetivo era evitar el estancamiento del agua, evitando el desarrollo del vector y disminuyendo así el paludismo en los arrozales.^[11]

5.4 Valencia, el territorio más castigado

Si hay que destacar algún parte de España, Valencia fue uno de los territorios mas afectados por el paludismo, por no decir el más afectado.

Durante los siglos XVI, XVII y XVIII, se puso en marcha un plan de construcciones hidráulicas, instigadas en su gran mayoría por la Corona. Se trataba de una idea para tratar de asegurar el regadío a todos los campos, todo ello acompañado de una ampliación de las superficies cultivables.^[9]

Y fue en el siglo XVIII cuando la tradición arrocera en Valencia sufrió un punto de inflexión. En esa época, la producción de cereales era insuficiente para abastecer a la población, por lo que se vieron obligados a importar cereales desde Aragón y Castilla-La Mancha, pero en muchas ocasiones las importaciones no se podían llevar a cabo debido a diversos problemas como epidemias o desastres climatológicos.^[9] Fue entonces cuando las autoridades, ante esta falta de cereales, permitieron el cultivo del arroz, y el desabastecimiento era tal que este alimento, junto con el pan, se convirtió en la base alimenticia de la población de la época. Por lo que transcurrido el primer tercio del siglo XVIII, se produce el auge del arroz. La producción se concentraba en torno a 3 núcleos fundamentales: Valencia, Játiva y Alzira. Los “temidos” arrozales (apodados así por su relación con el paludismo) siempre se intentaban cultivar en zonas alejadas de los núcleos poblacionales, pero los cultivos avanzaron más, situándose cada vez mas próximos a dichos núcleos.^[9]

Como la producción del arroz no dejo de crecer hasta el siglo XIX, no es de extrañar que los más afectados por el paludismo eran los jornaleros del arroz. Los campesinos trabajaban muchas horas al día, e incluso algunos vivían en los mismos arrozales, los cuales se convirtieron en ideales criaderos larvarios donde se desarrollaban las larvas del vector *Anopheles*. Los campesinos vivían en una situación de gran pobreza, en ocasiones con problemas de desnutrición, que unido a la excesiva carga de trabajo eran el grupo de población mas vulnerable a la malaria. Sus condiciones higiénicas eran muy deficientes, sobre todo en los pueblos pequeños en lo que el agua de consumo se contaminaba con las aguas de los arrozales, que les provocaba intensas diarreas y problemas intestinales, unidos a fiebre que muchas veces eran confundidos con los síntomas que provocaba la malaria.^[9,10]

Al aumentar el número de cultivos de arroz, aumentó también la demanda de regadío, por lo que las autoridades se fijaron en las posibilidades que ofrecía L'Albufera. Sin embargo, muchos estudios de la zona afirmaron que la ausencia de vegetación herbácea en sus márgenes, la presencia de movimientos acuáticos bruscos, la abundancia de fauna larvívora y

una proliferación masiva de ciertas algas epífitas del género *Lemma*, constituían un hábitat poco favorable para el vector de la malaria.^[2,9,10]

El crecimiento de los arrozales, de las superficies inundadas, la gestión hidráulica ineficaz, la cercanía de los cultivos a las poblaciones y el clima, dieron lugar a una de las mayores epidemias de malaria en España, dejando a la Comunidad Valenciana como la región más afectada.

5.5 Ferrocarril y paludismo

Otros episodios que cabe destacar en la historia del paludismo fueron las epidemias que desataron en las líneas ferroviarias. Las vías férreas atravesaban territorios palúdicos. Los empelados del ferrocarril eran víctimas de la enfermedad y debían ser sustituidos con frecuencia.^[1]

Una de las líneas más afectadas fue la que unía El Escorial con Ávila. Entre 1861 y 1862 hubo una gran epidemia que acabó con 3900 personas enfermas y 77 muertos.^[1] Sin embargo, gracias al esfuerzo de la Compañía de Ferrocarriles y a los médicos, la situación consiguió mejorar. Otra línea muy afectada fue la línea que unía Madrid con Cáceres, a la cual se la denominaba como la “meca de los gérmenes palúdicos” por la intensidad del paludismo en la misma, debido a que las zanjas no tenían suficiente desagüe y se formaban pequeñas lagunas perfectas para el desarrollo de las larvas de *Anopheles*.^[1] Se tomaron medidas para erradicar este foco de paludismo, encauzando las aguas y rellenando esas pequeñas lagunas con arena y carbonilla. En 1902, los doctores Huertas y Mendoza aportaron información sobre cómo mejorar las condiciones higiénicas y sanitarias de la comarca, así como la mejora de las zanjas, acondicionándolas para mejorar la salida de las aguas y evitar la acumulación en pequeñas charcas o lagunas. Además, a los trabajadores de la red de Ferrocarril se les administraron preparados de quinina, arsénico y hierro para tratar la enfermedad.^[1]

Lo que ocurría en España con el ferrocarril no era nuevo, una situación parecida se dió en otras partes del mundo como por ejemplo en el Canal de Panamá.

La construcción del Canal de Panamá fue un gran desafío debido a la lucha contra enfermedades endémicas como la fiebre amarilla o la malaria. Los trabajadores del Canal enfermaban continuamente, por lo que se comenzaron a construir hospitales, gracias a los cuales Panamá tenía cubiertas las necesidades de atención médica para los pacientes.^[22] El problema es que en aquella época no se conocían muchos aspectos de la enfermedad como que se transmitía por el mosquito *Anopheles*.^[22] Es por ello que en los alrededores de los hospitales se construían canales de agua para evitar que los insectos acabaran con la

vegetación plantada y dentro de los mismos se ponían palanganas con agua bajo las patas de las camas para mantenerlos alejados e impedir que subieran a las camas.^[22] Esto suponía un criadero perfecto para los mosquitos, entre ellos *Anopheles*. Incluso muchos de los pacientes que llegaban al hospital por otras causas, al final acababan contrayendo la enfermedad.^[22] La construcción del Canal se paralizó debido a que muchos trabajadores morían a causa de la enfermedad, de forma que en 1904, el coronel médico William C. Gorgas fue nombrado jefe de Sanidad del Canal.^[22] Pasó dos años estudiando las enfermedades que causaban la muerte de los trabajadores. Propuso métodos de erradicación de los mosquitos, antes de que llegaran nuevos empleados y se infectaran.^[22] En 1906, Gorgas dirigió una obra de saneamiento: lo primero fue limpiar las zonas de los alrededores donde vivía y trabajaban los obreros, comenzando por drenar más de 160 km² de pantanos. También se crearon brigadas de fumigación, y se cubrieron todas las puertas y ventanas con mallas de alambre de cobre para prevenir la entrada de mosquitos.^[22]

Gracias a todas las medidas que instauró Gorgas, se redujo drásticamente tanto el número de casos de fiebre amarilla, y en menor medida los casos de malaria.

5.6 Morbilidad y mortalidad del paludismo en el siglo XVIII

Para poder entender mejor el aumento de la morbilidad y mortalidad en España, hay que analizar varios factores: el vector, el parásito y el hospedador, en este caso el ser humano. Se sabe que el vector predominante transmisor del paludismo en la época era *A. atroparvus*, no solo en la región de Valencia, sino en toda España y gran parte de Europa.^[9] Se trata de una especie cuyos hábitos tróficos engloban al hombre, que realiza sus tomas sanguíneas antes de la hibernación, y aunque suele habitar en aguas dulces y limpias, también puede desarrollarse en aguas saladas y sucias. Gracias al aumento de los ambientes hídricos anteriormente citados, el mosquito pudo expandirse con facilidad. Además, el aumento de las poblaciones de campesinos que trabajaban en los arrozales en busca de trabajo y mejores condiciones de vida, no hizo más que favorecer el contacto del mosquito con las personas. Si a este hecho le sumamos las condiciones sanitarias tan deficientes de la época, no es de extrañar que se produjeran varias epidemias de malaria en España.^[9]

Respecto al protozoo, los datos que existen de la época indican que la especie más prevalente fue *P. falciparum*. Su alta prevalencia generó un desajuste en las tasas de natalidad-mortalidad, y provocando una alta tasa de defunciones juveniles e infantiles. Esto sucedió debido a que se cree que *P. falciparum* se acomodó muy bien en la especie de *A. atroparvus*,

uniéndose de esta forma el protozoo más virulento con el anofelino que estaba en expansión.^[9]

5.7 Métodos de erradicación del paludismo

Métodos mecánicos de saneamiento ambiental

Una de las primeras medidas para comenzar la lucha antipalúdica fue evitar el contacto del vector con el hombre. De esta forma, se empezaron a utilizar sustancias fuertemente olorosas para repeler a los mosquitos, y se empleaban tanto en las casas como en las personas. Algunas de estas sustancias eran plantas de menta, albahaca, tomillo y sándalo, e incluso se pensó en las cualidades del eucalipto como barrera para evitar las picaduras de los dípteros.

En cuanto a la protección de las casas, se utilizaban grandes abanicos que se agitaban en el techo para dificultar el vuelo de los mosquitos, y se colocaban rejillas en las chimeneas y en todas las puertas de acceso a las casas para evitar que los mosquitos accedieran libremente.^[1,6]

Para la protección de las personas, se recomendaba no salir en la puesta del sol (cuando el mosquito se presenta más activo) con finas mallas unidas a sombreros para evitar las posibles picaduras, y también el uso de repelentes. En aquella época se utilizaban repelentes naturales como la citronella, las flores secas de piretro y las hojas secas del árbol de Nim.

También se usaron mosquiteras para las camas, e incluso éstos se impregnaban con repelentes para conseguir una mayor protección.^[14]

Métodos físicos de saneamiento ambiental

Se plantearon unos objetivos en este punto para tratar de erradicar el paludismo: reducir el hábitat de los vectores, para que no se pudieran desarrollar con éxito, impedir el crecimiento de *Anopheles sp.* y reducir el contacto entre el vector y el hospedador, el ser humano.^[1,6]

El terraplenado fue una de las primeras medidas que se tomaron. Consistía en eliminar las depresiones del terreno para evitar que se estacara el agua, formándose pequeños charcos o bolsas de agua que se convertían en un hábitat ideal para la cría del mosquito.^[1]

La construcción de diques era fundamental para protegerse de las aguas infectadas con las larvas del mosquito, aislando así grandes extensiones de agua y evitando el contacto del vector con el ser humano.^[1] La desecación fue una de las medidas más eficaces para frenar la extensión del vector. Se desecaban las zonas inundadas y se instalaban sistemas de drenaje para retirar el exceso de agua en la superficie del terreno, de manera que dificultaban la proliferación de los mosquitos.^[1,6]

Métodos químicos

Estos métodos van destinados a la destrucción de larvas y huevos de *Anopheles sp.* Las larvas tienen que salir a la superficie cada cierto tiempo para respirar oxígeno. Utilizando aceites y petróleos, extendiendo una capa de estas sustancias sobre la superficie del agua, se evita que las larvas puedan respirar. Sin embargo, esta medida no era muy efectiva debido a que el petróleo se evaporaba y que la fecundidad de las hembras de *Anopheles* es muy alta por lo que había que aplicar petróleo con mucha frecuencia, lo cual no era muy rentable.^[1]

Otra sustancia utilizada fue el denominado Verde Schweinfurt, un polvo insoluble en agua y de color verdoso, que al entrar en el sistema digestivo de las larvas, las envenenaba.^[1] Era caro y su utilización era peligrosa. No podía entrar en contacto con la piel, y podía ser ingerido por los animales al beber aguas en las que se utilizara. El pelitre era una sustancia tóxica utilizada para matar las larvas, era rápido y activo, pero era muy inestable. Se utilizó en Aragón, Cataluña y Granada.^[1]

A partir del 1927, la Comisión de Paludismo de la Sociedad de las Naciones comenzó a estudiar métodos para destruir al mosquito adulto, por lo que comienzan a utilizar los insecticidas. Uno de los más usados fue el DDT, el cual era utilizado originariamente para ahuyentar los mosquitos de las cosechas. Es un insecticida que actúa por contacto y se solía fumigar sobre las zonas repletas de mosquitos. Actúa directamente sobre el sistema nervioso de los mosquitos, concretamente sobre los nervios motores, generando así la pérdida de coordinación de vuelo, y paralizándolo progresivamente^[1]. También cabe citar otros dos insecticidas, el hexaclorodibenceno y el lindano, los cuales se utilizaron bastante y solían complementar al DDT.^[1]

Métodos biológicos

Son métodos destinados al uso de organismos vivos para controlar las plagas, en este caso el vector *Anopheles*. Las algas se usaron como larvicidas, como las carofíceas, las cuales son un grupo de algas que suelen vivir en aguas dulces. En concreto las investigaciones se centraron en el alga *Chara sp.*, que en un principio se pensaba que su mecanismo de acción se basaba en la liberación de sustancias tóxicas al medio acuático que afectaban a las larvas.^[1,14] Sin embargo, tras una gran polémica acerca de cómo actuaban realmente estas algas, se descubrió que éstas se fijaban al fondo, y al reproducirse lo hacían de forma apical, ocupando así el espacio que necesitaban las larvas de *Anopheles sp.* para respirar y desarrollarse, luego se producía un fenómeno de competencia por el espacio.^[1]

Otro de los métodos más destacados de la época fue el uso de las Gambusias. Las Gambusias son unos peces lavívoros de pequeño tamaño, de la familia Ciprinodontidae, que fueron los primeros grandes agentes de control biológico utilizados. Poseen unos 60 mm de largo en el caso de las hembras y los machos son mas pequeños, como demostró Eliseo de Buen con algunas investigaciones.^[13] Las hembras son vivíparas con una alta tasa de reproducción, con solo 20 ejemplares en un año se alcanzaba una cantidad de peces suficiente para el control de los mosquitos en amplias zonas de regadío. Esto suponía una gran ventaja, puesto que se reproducían muy rápido, eran una especie larvívora y además se alimentaban en la superficie del agua, por lo que contribuyeron muy notablemente al control de las larvas de *Anopheles*.^[1,13] Se comprobó que estos pequeños peces podían sobrevivir a la putrefacción y a altos grados de salinidad y temperatura, además de que su pequeño tamaño facilitaba su movilidad por la vegetación y poder alimentarse de las larvas de los culícidos.^[13] Otra de las ventajas que aportaba el uso de esta especie en vez de los métodos químicos o físicos, era que estos peces no alteraban la calidad del agua, actuaban largos periodos de tiempo y tenían un precio bastante asequible.^[13] Fueron importadas en 1921 por el Bureau of Fisheries, que las remitió a la Comisión Antipaludica Española. Sadí de Buen se encargo de la aclimatación de la especie, debido a que muchos peces habían muerto en el trayecto hasta España.^[13]

En España, *Gambusia* comenzó su expansión en arroyos de Toledo, Zamora y Zaragoza, pero acabaron desapareciendo debido a la sequía. Sin embargo, a pesar del fracaso inicial, la especie se fue expandiendo poco a poco por Cádiz, Plasencia, Ciudad Real y Sevilla. En los años 40, ya había llegado a provincias como Madrid, Ávila o Valladolid. También llegó a Barcelona, Tarragona, Castellón, Valencia y Alicante.^[13]

A pesar de todas las ventajas que hemos citado, la introducción de *Gambusia* no gustó al sector pesquero, que se quejaba de que la voracidad de esta especie causaba problemas. Juan Gil Collado argumentaba que la preocupación era excesiva, pero se comprobó mas tarde que la introducción de esta especie en nuestros ecosistemas desplazaba a otras especies endémicas de peces porque competía con ellas, originando un “fuerte desarreglo de las redes tróficas locales, como explican algunos autores”.^[13]

5.8 Retroceso del paludismo – Siglos XIX y XX

Durante el siglo XIX, creció la preocupación por el paludismo. Los estragos que estaba causando en la población eran muy importantes y era fundamental intervenir para tratar de erradicar la enfermedad. En 1920 se creó la organización de Lucha Antipalúdica y la Comisión Central del Paludismo cuatro años después. Poco después, la endemia del

paludismo disminuyó considerablemente, hasta el año 1936, cuando debido a la Guerra Civil, hubo de nuevo un aumento de la epidemia.^[9] A partir de 1939, cuando la guerra terminó, comenzaron a crearse Dispensarios Antipalúdicos, y se realizaron estudios mucho más exhaustivos de la enfermedad y del vector, participando entomólogos además en tareas de saneamiento ambiental para evitar los lugares potencialmente peligrosos para el desarrollo del vector. Todo ello contribuyó a una mejor situación epidemiológica del país.^[9]

Pero a partir de aquí, aparecen nuevos contratiempos que hacen que la enfermedad vuelva a recrudecerse en los años siguientes. Se movilizaron tropas que venían de áreas endémicas de la Península o externas, que unido al debilitamiento socio económico del país, y todas las consecuencias que dejó la guerra, desembocó en una nueva expansión de la enfermedad por todo el país.^[9] En 1943, la gravedad de la enfermedad se hizo patente y el gobierno dejó la lucha antipalúdica en manos del profesor Clavero del Campo. El aumento de los dispensarios y el uso masivo de insecticidas organoclorados como el DDT, hicieron descender los niveles de morbilidad. A pesar de todo ello, el gobierno firmó un convenio con la Organización Mundial de la Salud para potenciar la erradicación de la enfermedad. Finalmente en 1964, tras una revisión minuciosa de la OMS, se declaró a España libre de paludismo. Aun así los paludólogos de la época, recomendaron mantener un vigilancia muy estrecha para evitar posibles reinfecciones.^[6]

5.9 Tratamientos contra la malaria

El primer tratamiento del que se tiene constancia es de la corteza de la quina, árbol perennifolio tropical, de la familia *Rubiaceae*. La corteza de quina fue introducida en España en el año 1631, tras ser descritas sus propiedades febrífugas por los indios peruanos, los cuales la utilizaban como remedio de las fiebres intermitentes. A partir de finales del siglo XVII, la quina fue expandiendo su uso por toda la península, pero su uso no estaba generalizado puesto que seguían utilizándose los muy arraigados remedios tradicionales.^[18] Hasta finales del siglo XVIII su uso no se generalizó, gracias a las recomendaciones realizadas en un informe del Real Protomedicato en 1785, en el que se hablaba de evitar el hacinamiento del enfermo en espacios reducidos y poco ventilados, asegurar su alimentación suficiente y sana, todo ello combinado con la corteza de quina para asegurar un tratamiento eficaz.^[18] La corteza de quina se solía administrar en polvo, aunque también se podía administrar en forma de cocimiento, jarabe, vino o extracto. Para establecer la dosis de la corteza de quina, se observaba la eficacia de las dosis y se administraba la más adecuada. Las dosis recomendadas varían según los diferentes autores.^[16]

La quinina fue descubierta en 1820, era un polvo amargo utilizado para tratar la malaria. Una vez que se descubrió esta sustancia, faltaba por conocer su mecanismo de acción contra *Plasmodium*. Gil y Morte fue el primero que en 1901 postulo su hipótesis, afirmando que las soluciones de quinina provocaban la hinchazón del parasito y después una intensa contracción. Giemsa y Prowazek en 1908, y Moldovan en 1912, defendían que la quinina actuaba de forma directa a nivel citoplasmático inhibiendo los procesos de oxidación celular.^[1] Mühlens y Nocht creían que la acción de quinina era por la movilización de las defensas del paciente. Giemsa y el español J. Gasset estaban en contra de esta teoría, demostrando que la quinina se eliminaba rápidamente del organismo luego era difícil que la quinina realizase una acción inmune prolongada. Otra idea era la “teoría de la expulsión de Morgenroth”, que consistía en que la quinina se adhería al glóbulo rojo, creando “un medio inapropiado para el desarrollo del hematozooario”.^[1] El mecanismo de acción correcto se descubrió años después. Este fármaco era un toxico celular que se fijaba al ADN de los esquizontes inhibiendo procesos celulares.^[1]

La quinina se utilizó como único tratamiento para la malaria hasta que poco después de la Segunda Guerra mundial, cuando se introdujo la cloroquina, que poco a poco fue reemplazando a la quinina, debido a que era mejor tolerada y poseía menos efectos adversos. La cloroquina era un polvo cristalino, blanco amarillento, que se administraba generalmente en forma de grageas. Era muy activo en todas las formas de paludismo en el hombre. En España, el director del Instituto Antipaludico de Navalmoral, realizó experimentos en Marruecos en 1948. Estudió 36 casos de infección por *P. vivax* y un caso de *P. falciparum*, para establecer la posología del tratamiento con cloroquina.^[1] Usó la siguiente pauta: primer día 30 cgr, segundo día 20 cgr y tercer día 10 cgr repartidos todos en tres tomas. Consiguió disminuir las fiebres rápidamente y evitar las recidivas.^[1] Tras distintas investigaciones, en 1958 se estableció la posología en 1,2 gramos en dos tomas de 600 mg con intervalos de 6 horas.

En la actualidad, los tratamientos han evolucionado hacia nuevos fármacos. La artemisinina y sus derivados, han presentado una alta eficacia en adultos y niños con malaria severa, y ha sido bien tolerada.^[15] También se utiliza la combinación proguanil y atovaquona, que posee un efecto sinérgico. Esta combinación se ha visto que es efectiva en el 95% de las cepas resistentes de *P. falciparum*.^[15] La cloroquina se sigue utilizando a día de hoy, sobretodo en zonas donde aun no se han generado resistencias contra ella. ^[15]

6. Conclusiones

Hasta 1880 no se comenzaron a realizar investigaciones para conocer la enfermedad en cuanto a parásito, vector y transmisión. Gracias a todos los conocimientos y estudios sobre la enfermedad, se pudieron plantear vías de acción de lucha antipalúdica contra larvas y mosquitos como métodos físicos, químicos y biológicos, además de políticas de saneamiento de zonas habitables y de tratamiento de enfermos.

En España, la malaria incidió con más fuerza durante el siglo XIX y decreció en el siglo XX. En 1964, la OMS redactó el certificado de eliminación, constatando que la enfermedad ya no era endémica. En el resto del mundo, la malaria poco a poco ha ido reduciendo sus áreas de incidencia, gracias a las importantes campañas internacionales que une a los países desarrollados y en vías de desarrollo, mejorando así la situación sobre todo en países con mayor morbi-mortalidad siendo la más destacada la de África subsahariana.

La estrategia mundial contra la malaria (2016-2030) es el plan internacional que pretende que en 2030 se reduzca un 90% la incidencia y mortalidad, además de conseguir eliminar la enfermedad en como mínimo 35 países.

7. Referencias bibliográficas

- [1] Fernández Astasio B. La erradicación del paludismo en España: Aspectos biológicos de la lucha antipalúdica [tesis doctoral]. Departamento de biología celular, Facultad de ciencias biológicas, Universidad Complutense de Madrid; 2002.
- [2] Flores Gonzalez, Jr., Heredia, E., Losana Ferrer, P., Martínez Lopez, L., Pérez Berlanga, M., Pérez Moreno, M., Rodríguez Alvarez Aguilar, N., 2014 – Tema 25: Plasmodium, Microbiología Clínica, Departamento de Biología Molecular, U.A.M
- [3] Organización Mundial de la Salud, OMS.
- [4] Rivera-Castro, A. R. (2011). Ronald Ross. Descubrimiento de la transmisión del parásito de la Malaria por el mosquito Anopheles. *Revista MedPre*, 1(2), 92-95.
- [5] Cerón, L. G. (2013). Plasmodium malariae, P. vivax, P. falciparum. Parasitología Médica.
- [6] Bueno Marí, R., & Jiménez Peydró, R. (2008). Malaria en España: aspectos entomológicos y perspectivas de futuro. *Revista Española de Salud Pública*, 82(5), 467-479.
- [7] DEL CAMPO, Gerardo Clavero. La lucha antipalúdica en España. *Discursos*, 1950.
- [8] de la Riva, J., Ibarra, P., Montorio, R., Rodrigues, M. (Eds.) 2015 Análisis espacial y representación geográfica: innovación y aplicación: 69-78 Universidad de Zaragoza-AGE. ISBN: 978-84-92522-95-8.

- [9] Marí, R. B., & Peydró, R. J. (2010). Crónicas de arroz, mosquitos y paludismo en España: el caso de la provincia de Valencia (s. XVIII-XX). *Hispania*, 70(236), 687-708.
- [10] Font, P. G. (2008). La epidemia de malaria de 1783-1786: Notas sobre la influencia de anomalías climáticas y cambios de usos del suelo en la salud humana. *Investigaciones geográficas*, (46), 141-158.
- [11] Clavera, A. S. (2004). El cultivo del arroz de secano en Cataluña (1778-1839). Una propuesta agronómica al problema del paludismo. *Asclepio*, 56(2), 169-196.
- [12] Ocaña, E. R., Añón, R. B., Perdiguero, E., Doménech, R. M., & Molero, J. (2003). La lucha contra el paludismo en España en el contexto internacional. *Fuentes*, 1931(35), 1-22.
- [13] Navarro-García, J. R. (2013). *El Hombre y la Ciencia*. ISO 690
- [14] Compeán, G. B., & Lozano, R. D. Ecosistemas de la transmisión del paludismo.
- [15] Ibarra, R. G. (2007). Una visión a la terapia antimalárica tradicional y actual desde el descubrimiento hasta su posible desarrollo. *Scientia et technica*, 1(33).
- [16] Pérez, J. F., Artacho, C. J., & Díaz, J. F. (2004). Las dosis de corteza de quina y de quinina en la lucha antipalúdica desde el siglo XVIII. In *Historia de las ciencias y de las técnicas* (pp. 585-602). Universidad de La Rioja.
- [17] Turrientes, M., & López-Vélez, R. (2000). Aspectos prácticos del diagnóstico de laboratorio y profilaxis de la malaria. *Madrid: Unidad de Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Hospital Ramón y Cajal*.
- [18] Alberola Romá, A., & Bernabé Gil, D. (1999). Tercianas y calenturas en tierras meridionales valencianas: una aproximación a la realidad médica y social del siglo XVIII. *Revista de historia moderna*, n. 17 (1998-1999); pp. 95-112.
- [19] World Health Organization. (2015). *Global technical strategy for malaria 2016-2030*. World Health Organization.
- [20] Estrategia técnica mundial contra la malaria 2016-2030. Organización mundial de la salud. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186671/1/9789243564999_spa.pdf
- [21] Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo, 2015- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_paludismo_2015_FINAL.pdf
- [22] Hernández, M. T. (2009). El Canal de Panamá y los avances en Salud pública. *Rev de Humanidades RHM*, (1), 3-15.