

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**ENFERMEDADES VÍRICAS EMERGENTES EN LA REGIÓN
SANITARIA METROPOLITANA NORD DE BARCELONA;
EVOLUCIÓN Y RIESGOS EN POBLACIONES AUTÓCTONA E
INMIGRANTE**

ANDRÉS ALFREDO MARTÍNEZ ARIAS



Tesis Doctoral

ENFERMEDADES VÍRICAS EMERGENTES EN LA REGIÓN SANITARIA METROPOLITANA NORD DE BARCELONA; EVOLUCIÓN Y RIESGOS EN POBLACIONES AUTÓCTONA E INMIGRANTE

Doctorando:

ANDRÉS ALFREDO MARTÍNEZ ARIAS

Director:

LLUÍS VALERIO SALLENT

Tutor:

EMILI GENÈ TOUS

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

2025

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mi director por aceptar la propuesta de tesis aun sabiendo que no iba a ser un camino fácil. Por ser exigente y flexible, pero sobre todo por tener la paciencia y visión para afrontar los avatares a los que una tesis inevitablemente se ve sometida. Agradecerle también por toda la enseñanza no solo durante la investigación sino también por lo que respecta a su práctica clínica en la consulta de medicina tropical, con tanta experiencia y amabilidad.

A mi mujer, por su paciencia y entendimiento durante estos largos años 7 años; sin ella, esta tesis no hubiera llegado a ningún sitio. Han sido años complicados: incorporación a nuevos trabajos, una pandemia, mudanzas, múltiples disyuntivas y procesos de adaptación siempre a contra reloj. Pero lo doy todo por bueno, contamos con el milagro de nuestro hijo Mateo, que tanta felicidad nos da y al cual le dedico todo este esfuerzo.

Ratifico lo que me transmitieron mis padres, que todo esfuerzo obtiene sus frutos y no hay recompensa sin ello. Gracias por enseñarme a ser paciente y a tener presente que todo se logra si se tiene una buena intención.

A mi tutor de tesis por su apoyo en los momentos arduos.

Por último, y sin quitarle importancia, agradecer al personal de PROSICS Metropolitana Nord que siempre me recibían como si fuese uno más de su equipo, a todos los que han participado en los artículos y a las instituciones sanitarias y académicas implicadas.

“Pole Pole”

Swahili

LISTADO DE ABREVIATURAS

EMBASE: extensa base de datos de investigación médica.

IME: índice médico español.

ECDC: centro europeo para la prevención y control de las enfermedades.

CDC: centro para la prevención y control de las enfermedades.

OPS/PAHO: organización panamericana de la salud (acrónimos español/inglés).

PRISMA: protocolo detallado para diseñar y documentar procesos de búsqueda.

MS: Madrid salud.

ASPCAT: protocolo de atención a las personas ante una emergencia grave en Cataluña.

PRNT: siglas en ingles de prueba de neutralización por reducción de placa.

NTDs: siglas en ingles de enfermedades tropicales desatendidas.

ZIKV: virus de Zika.

ARN: ácido ribonucleico.

OPS: organización Panamericana de la Salud.

HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

OMS/WHO: organización Mundial de la Salud (acrónimos español/inglés)

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

ITS: infecciones de transmisión sexual.

PrEP: profilaxis pre-exposición.

CatSalut: servicio Catalán de la Salud.

PROSICS: programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud.

ELISA: siglas en ingles de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima.

DTR: siglas en ingles de reflejos tendinosos profundos.

IC: intervalo de confianza.

RIQ: rangos intercuartílicos.

DE: desviación estándar.

ND: siglas en ingles de sin datos.

VA: siglas en ingles de aborto voluntario.

ICS: instituto catalán de la salud.

RT-PCR: siglas en ingles de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real.

Mpox-PCR: siglas en ingles de prueba de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de Mpox.

SRIPs: siglas en ingles de técnica de partículas infecciosas de una sola ronda.

ZIKV-PCR: siglas en ingles de prueba de reacción en cadena de la polimerasa para la detección del virus de Zika.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCION	13
1.1 Enfermedad del Zika	14
1.2 Enfermedad de Mpox	17
1.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas.....	21
1.4 Fiebre del Nilo Occidental	27
1.5 Fiebre Dengue	28
2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO E HIPOTESIS DE TRABAJO	30
3. OBJETIVOS.....	33
4. METODOLOGÍA.....	34
5. RESULTADOS.....	36
5.1 Enfermedad del Zika	36
5.2 Enfermedad de Mpox	42
5.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas.....	44
5.4 Fiebre del Nilo Occidental	51
5.5 Fiebre Dengue	55
6. DISCUSION	59
6.1 Enfermedad del Zika	59
6.2 Enfermedad de Mpox	66
6.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas.....	69
6.4 Fiebre del Nilo Occidental	74
6.5 Fiebre Dengue	76
7. CONCLUSIONES	80
8. LINEAS DE FUTURO	82
9. BIBLIOGRAFIA.....	83
10. ANEXOS.....	94
10.1 Anexo 1. PRISMA Guidelines 2020.....	94
10.2 Anexo 2. Tabla de respuesta según el nivel de riesgo de Dengue, Chikungunya y Zika.....	96
10.3 Publicaciones derivadas de la tesis	99

“Hasta el viaje más largo comienza con un paso”

Proverbio japonés

RESUMEN

Aunque el objetivo inicial de la tesis versaba sobre las enfermedades importadas, la pandemia por COVID-19 nos desbordó; requirió de un aislamiento social que disminuyó hasta el mínimo los desplazamientos internacionales y, por lo tanto, los casos de enfermedades importadas en su patrón clásico. No obstante, emergió otra realidad: la de los sucesivos brotes epidémicos protagonizados por virus que hasta entonces eran patrimonio del capítulo de misceláneas de los libros de Medicina Tropical; este fue el caso de la epidemia de virus Zika en Sudamérica; el de la expansión del Virus del Nilo Occidental en Europa y del dengue en América del Sur así como su instauración en Europa; el de los brotes de la fiebre de Marburg y ébola en África Occidental y, finalmente, la irrupción global del Mpox (144 países declararon casos en solo 8 meses!).

El objetivo de esta tesis es evaluar los escenarios de riesgo que representan dichas enfermedades víricas emergentes en el ámbito poblacional de la región sanitaria Metropolitana Nord de Barcelona (Catalunya, España; Unión Europea) con especial énfasis en su repercusión en la población inmigrante y en el papel de la Atención Primaria en su diagnóstico y control. A tal efecto, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis cuando ello fue posible de los siguientes virus emergentes: a) virus Zika, b) virus Mpox, c) Fiebres hemorrágicas víricas (Marburg, Ébola y Crimea-Congo), d) Fiebre del Nilo occidental y, e) Fiebre Dengue.

Como conclusiones, cabe destacar:

El virus del Zika presenta un bajo riesgo endémico en la unión europea. La prevención de la enfermedad congénita aconseja considerar la implementación de programas de cribado de la infección fetal en mujeres embarazadas expuestas, especialmente inmigrantes de zonas endémicas. El virus Mpox se ha establecido en la unión europea y podría considerarse ya una enfermedad endémica. Existe un buen programa de diagnóstico precoz y estudio de contactos que debería reforzarse en Atención Primaria y considerar el papel epidemiológico de los viajeros internacionales intra-europeos en su expansión.

Los virus de Marburg y Ébola ganan lentamente terreno en cuanto a incidencia y extensión geográfica, aunque no existe un riesgo endémico identificable en la unión europea a corto o medio plazo. La unión europea debería mejorar su eficacia en prestar ayuda internacional a las zonas de epidemia, así como aumentar la capacidad diagnóstica y de atención a los casos importados, con la formación del personal asistencial como punto-clave de los dispositivos de contingencia. El virus del Nilo Occidental puede considerarse autóctono y de riesgo general moderado en el conjunto de la unión europea, pero moderado-alto en zonas costeras mediterráneas como Metropolitana Nord. Se debería capacitar en cuanto a conocimientos a los asistenciales hospitalarios y de Atención Primaria de la zona, así como disponer de medios diagnósticos (PCR y serología) que permitan cribados masivos. El virus Dengue puede asimismo considerarse autóctono y con un riesgo general alto en la cuenca mediterránea de la unión europea y específicamente en la zona Metropolitana Nord.

Se debería capacitar a los que prestan asistencia en Urgencias y en la Atención Primaria en conocimientos y dotarlos de medios diagnósticos (PCR y antigenemia NS + serología IgM) que permitan un diagnóstico precoz de los casos índice importados o autóctonos.

ABSTRACT

Although the initial objective of the thesis was about imported diseases, the COVID-19 pandemic overwhelmed us; it required social isolation that reduced international travel to a minimum and, therefore, cases of imported diseases in their classic pattern. However, another reality emerged: a successive epidemic outbreaks caused by viruses that until then were the property of the miscellany chapter of Tropical Medicine books; this was the case of the Zika virus epidemic in South America; the expansion of the West Nile Virus in Europe and dengue in South America as well as its establishment in Europe; the outbreaks of Marburg fever and Ebola in West Africa and, finally, the global emergence of Mpox (144 countries reported cases in just 8 months!). The aim of this thesis is to evaluate the risk scenarios represented by these emerging viral diseases in the population of the Metropolitan Nord health region of Barcelona (Catalonia, Spain; European Union) with special emphasis on their impact on the immigrant population and on the role of Primary Care in their diagnosis and control. To this end, a systematic review and meta-analysis were carried out, when possible, on the following emerging viruses: a) Zika virus, b) Mpox virus, c) Viral hemorrhagic fevers (Marburg, Ebola, and Crimean-Congo), d) West Nile fever and, e) Dengue fever.

The following conclusions are worth highlighting:

The Zika virus is a low endemic risk in the European Union. Prevention of congenital disease suggests considering the implementation of screening programs for fetal infection in exposed pregnant women, especially immigrants from endemic areas. The Mpox virus has established itself in the European Union and could already be considered an endemic disease. There is a good early diagnosis and contact study program that should be reinforced in Primary Care and consider the epidemiological role of intra-European international travelers in its expansion.

The Marburg and Ebola viruses are slowly gaining ground in terms of incidence and geographical spread, although there is no identifiable endemic risk in the European Union in the short or medium term. The European Union should improve its effectiveness in providing international aid to epidemic areas, as well as increase the diagnostic capacity and care for imported cases, with the training of healthcare personnel as a key point in contingency measures. The West Nile virus can be considered autochthonous and of moderate general risk in the whole of the European Union, but moderate-high risk in Mediterranean coastal areas such as Metropolitan Nord. Hospital and Primary Care workers in the area should be trained in this knowledge, as well as having diagnostic tools (PCR and serology) that allow mass screening. The Dengue virus can also be considered autochthonous and of high general risk in the Mediterranean basin of the European Union and specifically in the Metropolitan Nord area.

Those who provide assistance in the Emergency Care and in Primary Care should be trained in knowledge and provided with diagnostic tools (PCR and NS antigenemia + IgM serology) that allow an early diagnosis of imported or autochthonous index cases.

1. INTRODUCCION

El título, la propuesta inicial de la tesis con el que fue registrada en la Escuela de Postgrado de la Universidad Autónoma de Barcelona hacía referencia al impacto de las enfermedades importadas, no endémicas, del ecosistema templado europeo y su impacto en una población inmigrante que afluía a la Unión Europea (UE) y que con frecuencia ocupaba unos estratos sociales poco cualificados en los que podían existir déficits socio-sanitarios. Aunque se trata de un tema sobre el que existe cierta evidencia, se diseñó en el marco de una estrategia de valoración comunitaria en la que centraba su interés y novedad.

Más allá de los buenos propósitos, la irrupción de la COVID-19 bloqueó completamente el flujo migratorio y situó al trabajo en un inesperado impase que obligó a un enfoque distinto de la situación. A fin de conservar parcialmente el tema nuclear de la tesis y de adaptarlo a las posibilidades que ofrecía el nuevo escenario, se acordó recentrar la actividad investigadora en el impacto de las enfermedades emergentes o re-emergentes en Salud Pública y su comportamiento entre la población inmigrante. Por desgracia, durante el periodo de estudio asistimos a sobrados brotes infecciosos, por orden cronológico:

- a) Fiebre de Zika en Sudamérica.
- b) Pandemia de COVID-19.
- c) Expansión del Virus del Nilo Occidental en Europa.
- d) Expansión del dengue en América del Sur e instauración en Europa.
- e) Fiebre de Marburg en África Occidental (en Guinea Ecuatorial).
- f) Expansión global del Mpox.

La presente tesis, por lo tanto, revisa, compara, discute y concluye sobre un gran volumen de datos al respecto (con frecuencia demasiado dispersos puesto que obedecen a realidades sociodemográficas dispares) en una estrategia meta-analítica, y lo apoya en las publicaciones propias a las que el proceso investigador ha dado lugar.

Aunque el coronavirus COVI-19 entra de lleno en la definición de virosis emergente, las características de la pandemia que provocó no es algo similar ni comparable con las epidemias provocadas por los otros virus. Por motivos de extensión y coherencia, no se tratará en la presente tesis.

1.1 Enfermedad del Zika

El virus Zika (ZIKV) es un virus de ARN monocatenario que pertenece a la familia *Flaviviridae* y es filogenéticamente próximo a los virus de preocupación de salud pública como el Dengue, la fiebre Amarilla, Encefalitis Japonesa o el virus del Nilo Occidental (1,2). Aunque conocido desde su primer aislamiento y descripción en Uganda (1947), el virus protagonizó una expansión silente a través de ecosistemas con alta densidad de su vector *Aedes aegypti* en dirección oeste-este.

El ZIKV se consideraba una preocupación menor, en 2014 se registró la primera gran epidemia en Polinesia y en 2015 dio lugar a la gravísima epidemia que sacudió el cinturón neotropical sudamericano provocando que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) hiciera sonar la alarma cuando a un brote extenso en el noreste de Brasil seguido de una incidencia inesperada de recién nacidos con microcefalia (3).

Posteriormente se identificó el ARN del ZIKV en tejido cerebral de fetos que presentan microcefalia demostrando la relación causal entre la exposición al ZIKV durante el embarazo y daño cerebral fetal (4).

A pesar de esto, no existe una correlación clara entre la intensidad de los síntomas de la infección por ZIKV entre las mujeres embarazadas expuestas y el riesgo de microcefalia fetal. Los casos de recién nacidos con microcefalia cuyas madres eran asintomáticas o experimentaban síntomas leves no son raras (5-7).

En consecuencia, se implementaron en la mayoría de países de la UE, programas de detección basados en serologías IgM/IgG para mujeres embarazadas expuestas a ZIKV independientemente de la presencia de síntomas (8,9).

Sin embargo, la serología del ZIKV tiene importantes limitaciones: con frecuencia se observa un patrón de IgM-/IgG+ no concluyente entre las mujeres embarazadas, ya sea porque existe una reactividad cruzada por preexposición con otros virus de la familia *flaviviridae* o secundario a vacunación previa contra la Fiebre Amarilla (10-13).

Estos falsos positivos pueden re-testarse mediante pruebas complementarias como la prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT), una prueba capaz de discriminar entre otras reacciones cruzadas de *Flaviviridae* y una serología verdaderamente positiva para ZIKV.

La PRNT, sin embargo, es un procedimiento complejo, costoso, laborioso y cuya interpretación requiere un alto nivel de experiencia (14-16). A pesar de lo complejo del diagnóstico, una infección congénita por ZIKV o con anomalía fetal asociada tiene muy pocas opciones de tratamiento (17).

Es importante destacar que la reacción inmunológica de serotipo es asimismo intensa y protectora de reinfecciones a largo plazo, por lo que la inmunidad colectiva se consigue con relativa rapidez y la epidemia regresa a incidencias muy bajas entre uno y dos años de su inicio, dando lugar a dos situaciones epidemiológicas dispares: la epidemia-pico y el periodo Interepidémico. En la **figura 1** Se muestra su evolución (18).

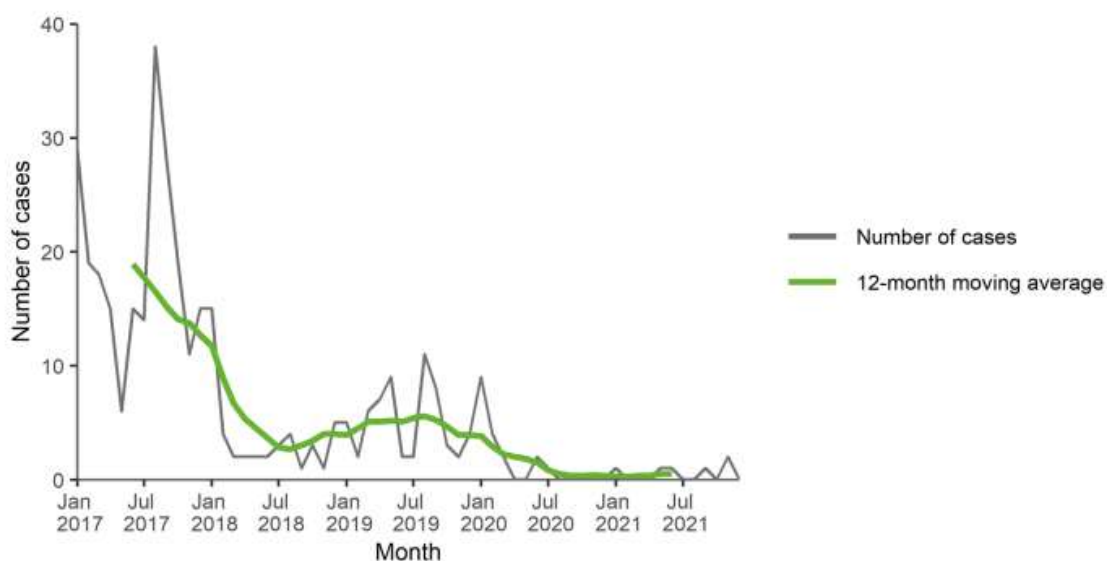


Figura 1. Auge y descenso en las tasas de incidencia de casos de fiebre de Zika importada USA+UE (2017-2021)

1.2 Enfermedad de Mpox

La viruela del mono (actualmente conocida como Mpox) es causada por un virus del género *Orthopoxvirus* al que también pertenece el causante de la viruela humana (19-21). Se consideraba una enfermedad tropical zoonótica que ocasionalmente se propagaba de los simios centroafricanos (principal reservorio natural) a los humanos, con pocos casos registrados y brotes limitados (22,23). Se aisló por primera vez en 1958, en lesiones cutáneas de un macaco importado a Dinamarca (24). Estudios posteriores lo consideraron el responsable de brotes epidémicos enzoóticos del ecosistema paleotropical africano, especialmente entre simios, pero con posibilidad de transmisión inter-especie demostrada a roedores y otros pequeños mamíferos. El primer caso humano, un lactante, se registró en la República Democrática de Congo en 1970 (21,24).

Hasta 2022 se notificaron casos aislados o pequeños brotes en países del África Central, afectando generalmente a individuos pertenecientes a comunidades rurales empobrecidas, marginadas o en contacto estrecho con simios. Históricamente no afectó a inmigrantes a la UE y escasamente a viajeros (7 casos en UK entre 2018-2021) (19,25). En mayo de 2022, se identificó un grupo de casos de virus Mpox en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en el Reino Unido sin antecedentes de viajes recientes a países endémicos (26).

Poco después se notificaron casos en diversos países. En julio de 2022 la epidemia fue declarada emergencia de Salud Pública de importancia internacional por la organización mundial de la salud (OMS) (27).

El número de casos alcanzó su punto máximo en agosto de este mismo año, con hasta 7.000 nuevos casos declarados cada semana, y posteriormente disminuyó constantemente. Se han declarado casos en casi todos los países del mundo a principios de 2023 hasta un total de 85.473 casos confirmados por la OMS en enero de 2024 (28).

La gráfica con la prevalencia acumulada de casos de Mpox registrados en Europa durante el período 2022-24 se muestra en la **figura 2**.

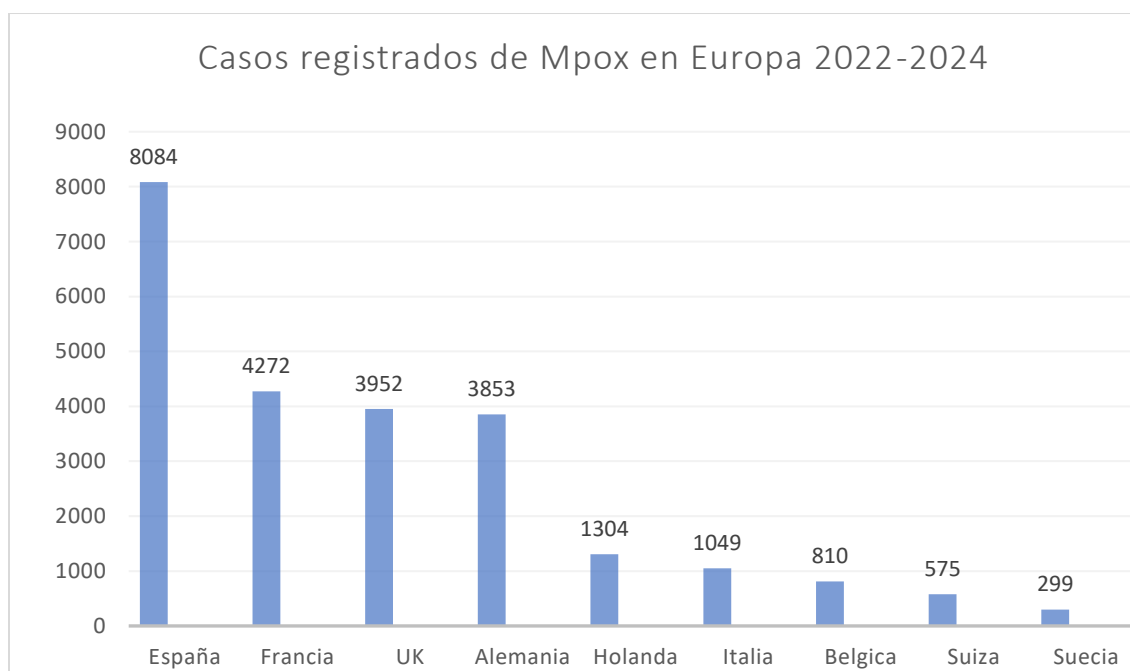


Figura 2. Casos registrados de Mpox en Europa 2022-2024

La presentación clínica al inicio fue, después de un período de incubación de entre 7 y 14 días, un prodrome febril durante 1 a 4 días acompañado de dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de garganta y en ocasiones agotamiento, sudoración o fatiga.

La linfadenopatía y las erupciones cutáneas aparecen entre 1 y 3 días después del inicio de la fiebre. La erupción generalmente puede aparecer en la cara, ojos, el interior de la boca, manos, pies, pecho, así como en genitales y/o ano. Evoluciona de mácula a pápula y pústulas costrosas en un lapso de aproximadamente 14-28 días (29). La enfermedad (al menos las causadas por el clado I) suele ser leve y la mortalidad atribuible (hasta un 1-3%) se limita a personas inmunodeprimidas.

En España se dieron diversas circunstancias favorecedoras a la transmisión del virus (recepción de millones de turistas durante el verano, existencia de un elevado grado de aceptación social de la diversidad de género y celebración de eventos festivos masivos) que situaron al país en primera posición, muy destacado, en cuanto a prevalencia de casos. Fue el tercer país en número absoluto de casos después de Estados Unidos y Brasil y el primero en cuanto a incidencia poblacional (21).

El rastreo epidemiológico reconoció su origen monoclonal (clade II), con un sorprendente perfil epidemiológico homogéneo asociado: la mayoría de los casos se transmitieron a través de contactos sexuales estrechos entre HSH, lo que, a su vez, determinó presentaciones clínicas particulares frecuentemente relacionadas con el lugar de inoculación local (proctitis, amigdalitis, etc.), seguidos de signos y síntomas generales secundarios a viremia (30-35).

Además, todas las series publicadas señalan la importante superposición con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (entre un 30 y un 50% estaban coinfectados), la frecuente coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (ITS) como sífilis, gonorrea, clamidia y el uso de profilaxis previa a la exposición (PrEP) (28,34,35).

Las clínicas o puestos de control de ITS desempeñaron un papel destacado en la publicación de directrices para el manejo de la Mpox que se necesitaban con urgencia al comienzo de la epidemia. No obstante, los profesionales de Atención Primaria deben tener un papel relevante como primera línea del sistema sanitario en la comunidad, que tengan acceso a conjuntos de población que no están en el radar de los dispositivos habituales centrados en poblaciones de mayor riesgo. Evidentemente, se esperaba que surgieran dudas sobre el diagnóstico, manejo, pronóstico y posibles complicaciones entre estos profesionales de primera línea ante un patógeno nunca antes visto.

Con el objetivo de apoyar a los profesionales de Atención Primaria, en junio de 2022 se acordó una Guía Mpox (36) y se estableció un sistema de dispositivos para apoyar la identificación e investigación de casos sospechosos.

Las autoridades sanitarias se vieron una vez más en la necesidad de implementar medidas de prevención, diagnóstico precoz y aislamiento en un contexto de Emergencia Sanitaria Mundial. Ya en su inicio se planteó la posibilidad de asistir a un gran brote comunitario en el caso que el patrón epidemiológico actual del virus (enfermedad de transmisión sexual) cambiara a una vía predominantemente aérea como históricamente fue el caso de la viruela humana. Como se verá, ese fue uno de los objetivos del artículo adjunto.

1.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas

Los virus causantes de las fiebres hemorrágicas siempre han estado presentes en nuestro mundo, pero su ciclo vital es estrictamente salvaje; los casos históricos registrados se limitaban a aquellos descritos en individuos con oficios o modos de vida que transcurrían en entornos selváticos/rurales, veterinarios o investigadores biomédicos (como atestigua el luctuoso episodio al que dio lugar el brote de Fiebre de Marburg en Alemania, 1967) (37).

No obstante, desde principios del presente siglo, las virosis hemorrágicas presentan un perfil epidemiológico emergente por una conjunción de causas sociales, relacionadas con la alteración del medio natural, con el contacto intenso con ecosistemas hasta el momento aislados y debidas a los rápidos movimientos poblacionales. Su alta mortalidad genera invariablemente una alarma social que a veces puede entorpecer tanto la investigación como la implementación de las medidas destinadas a la contención de una epidemia al crear una confusión entre la información y el conocimiento.

Las tres virosis hemorrágicas consideradas como emergentes y de mayor riesgo en cuanto a posibilidades de expansión a la UE en mayor o grado son:

A) La Fiebre de Crimea-Congo

A diferencia de las otras dos fiebres hemorrágicas, la de Crimea-Congo es debida a un Bunyavirus con reservorio y vector perfectamente asentados en nichos ecológicos de la Península Ibérica occidental (38) siendo, por lo tanto, endémico. Su origen filogenético se sitúa, una vez más, en África Central, desde donde posiblemente protagonizó una expansión silente (al igual que el virus de Zika) desde el momento de su descripción prácticamente simultánea en Congo y la Península de Crimea (1944).

A pesar de la amplitud de su extensión actual, aproximadamente desde Portugal a India e incluyendo la práctica totalidad de África, los casos registrados de la enfermedad siguen un patrón esporádico. Ello se debe a que su ciclo vital es una enzootia salvaje con reservorio, fuente de contagio y vector constituido por animales salvajes (sobre todo ungulados) y garrapatas del género *Hyalomma* en los que la infección humana (por picaduras de garrapatas poco antropofílicas) es, por el momento, accidental (39). Por las mismas razones no se describen casos de transmisión persona a persona excepto en el personal sanitario que atiende a casos severos de fiebre de Crimea-Congo, situación de muy alto riesgo de contagio, por medio de la inhalación de aerosoles.

Las zonas mayor prevalencia de casos en la UE corresponden al sur de Bulgaria y el oeste de España (40). Un resumen de la evolución casuística se muestra en la **figura 3** y su extensión geográfica en la **figura 4**.

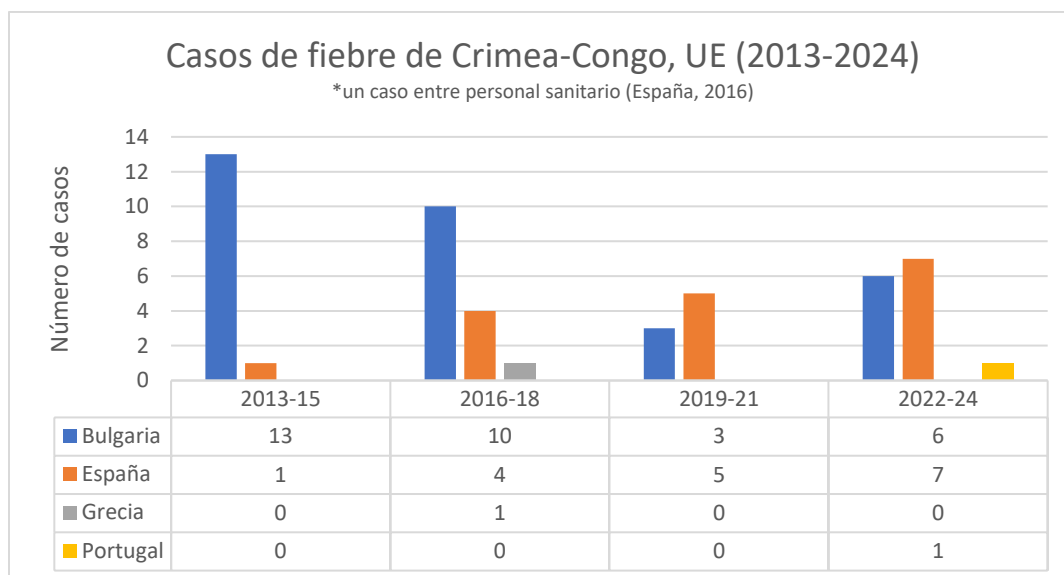


Figura 3. Casos de fiebre de Crimea-Congo en la unión europea (2013-2024).



Figura 4. Extensión geográfica de la Fiebre de Crimea-Congo 2013-2024.

B) La Fiebre de Ébola

El virus RNA-monocatenario Ébola pertenece al género *Ebolavirus*, familia *Filoviridae*. Presenta hasta 5 serotipos de los que tres (ebola-Zaire, ebola-Sudan y ebola- Bundibugyo) pueden transmitirse de persona enferma a persona sana a través de microfluidos (41).

El primer aislamiento vírico se describió en una epidemia del antiguo Sudán i actual Sudán del Sur (1979), aunque es evidente que las hubo anteriores en las que no se aisló un virus cuyo ciclo natural salvaje estaba restringido a animales selváticos no-peridomésticos en una África occidental i central rural con pocas y deficientes vías de comunicación (41). La globalización mundial y el aumento poblacional a partir de principios del presente siglo conllevó el aumento del contacto humano con dichos ecosistemas aislados; las personas se establecían en zonas selváticas para roturarlas, buscar alimento o huir de las zonas de conflicto.

En la **figura 5** se muestra la evolución del registro mundial de casos. La pendiente la línea de tendencia es clara, impulsada por la epidemia de 2013-16 que afectó simultáneamente a 5 países africanos y registró casos importados en la UE (España= 1, UK= 1, Italia=1, Hungría= 1) y autóctonos secundarios en personal asistencial (España= 1).

Además del aumento en el número de casos, la enfermedad muestra una extensión geográfica creciente: entre 1979 y 2013 sólo 4 países habían reportado casos (RDA, Gabón, Sudán y Uganda); entre 2014 y 2024 son 11 los países africanos que han registrado un brote epidémico, incluyendo un brote en el ecosistema de África oriental (Tanzania, 2023).

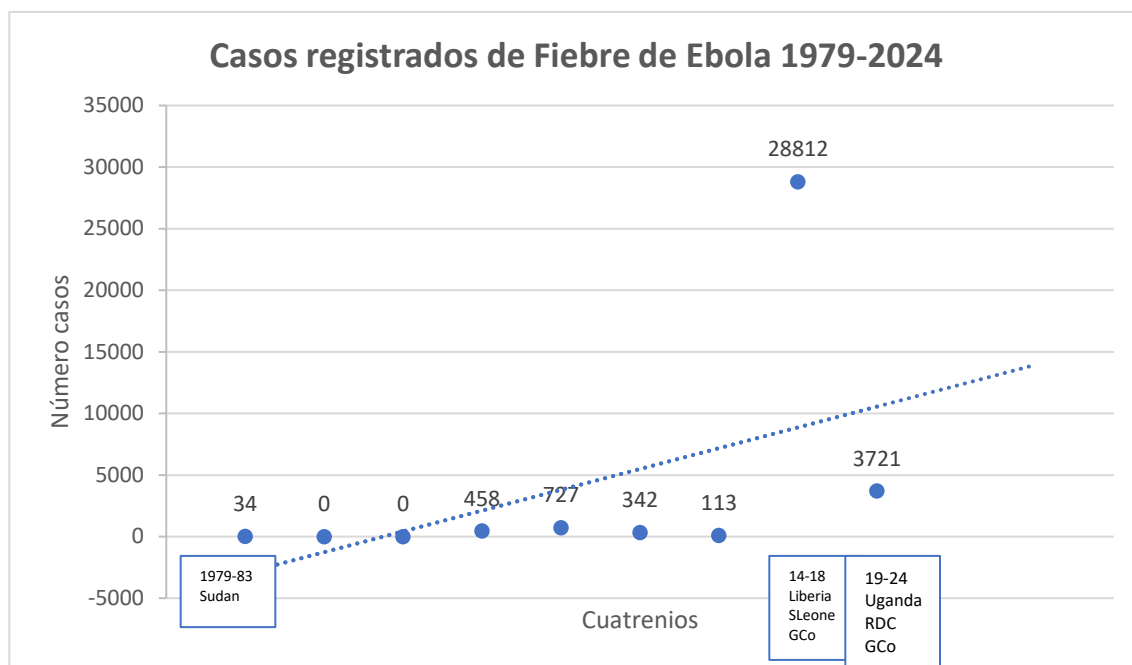


Figura 5. Casos registrados de Fiebre de Ébola 1979-2024

C) La Fiebre de Marburg

El virus de Marburg es también de interés siendo un RNA-virus perteneciente a la extensa familia *Filoviridae*. Comparte con el virus de Ébola su origen africano y la presencia de fiebre hemorrágica en sus fases terminales, con alta mortalidad (37). Una tabla de riesgo de epidemia de la enfermedad en la UE sería idéntica a la expuesta con el virus Ébola

No obstante, solo se registran **13 epidemias** (brotes con más de un caso relacionados epidemiológicamente desde 1967) y el número de casos registrados es muy inferior al del Ébola (**523 casos**, que significa una ratio de **1:65** respecto a los casos de fiebre de Ébola. Solo consta 1 caso importada en la UE (Holanda, 2008). Su distribución temporal y geográfica se muestra en la **figura 6**.

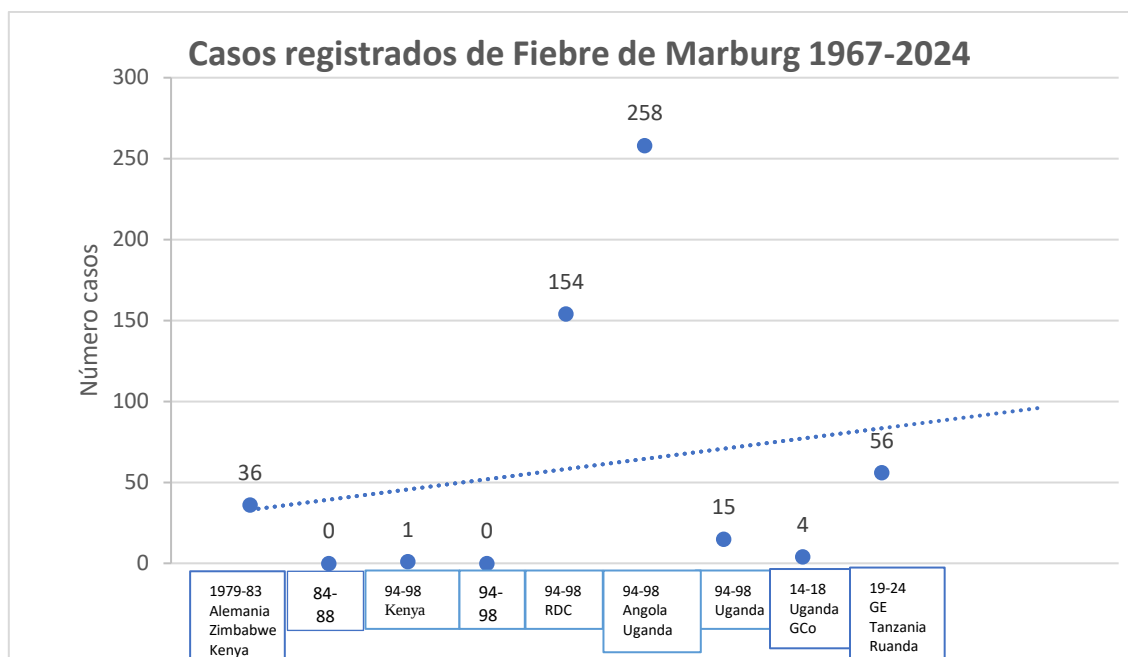


Figura 6. Casos registrados de Fiebre de Marburg 1967-2024

La mortalidad global de las 13 epidemias fue del **51.8% (IC95%; 24.9-80.7)**, sin diferencias significativas respecto a la de la fiebre Ébola. No obstante, la pendiente de la curva de tendencia es pequeña (**0,17**), por lo que, a diferencia de la fiebre de Ébola, no se puede afirmar que se trate de una enfermedad claramente emergente en tanto que el aumento de casos a partir de 1995 podría deberse a un mejor diagnóstico y/o registro.

1.4 Fiebre del Nilo Occidental

El virus del Nilo occidental es un ARN virus del género *Flavivirus* identificado por primera vez en el distrito de West Nile, en Uganda (1937). Al igual que muchos virus de su misma familia, se trata de un virus zoonótico con un ciclo vital fundamental constituido por aves (reservorio) y mosquitos del género *Culex* (vectores y fuente de infección) del cual las personas y otros mamíferos (sobre todo équidos) podemos ser infectados accidentalmente dependiendo de diversos factores como la densidad de mosquitos o la antropofilia de los mismos (42-44).

Históricamente, desde mediados de la década de 1950 en Europa Oriental con el primer caso en España registrado en 2014, la enfermedad se ha caracterizado en la UE por la presencia de brotes limitados durante los meses de verano producidos por los serotipos WN-1 o WN-2. Todo cambió en 1999 cuando el virus fue introducido en los Estados Unidos (posiblemente por la importación ilegal de aves exóticas) y dio lugar a una extensa epidemia en pleno centro de Nueva York.

Ello contribuyó a desarrollar medidas de vigilancia epidemiológica humana y veterinaria más estrecha: en la actualidad es posible afirmar que la enfermedad avanza/emerge en los países de la cuenca mediterránea y ya ha llegado a Centroeuropa; en la actualidad, hasta 19 países de la UE declaran o han declarado casos. España es uno de los más afectados, con numerosos brotes registrados especialmente en Andalucía: en la provincia de Sevilla se decretó durante 2024 la primera orden de confinamiento en 13 municipios (45).

La enfermedad en sí misma es habitualmente benigna y limitada, con hasta un 80% de casos subclínicos o paucisintomáticos que raramente llegan al sistema sanitario. Aproximadamente un 20% de las personas presentan fiebre, cefalea, astenia, mialgias, náuseas, vómitos y en ocasiones lesiones cutáneas o linfangitis (42-44).

Los casos graves (sobre un 1%, con un 15-17% de mortalidad) se asocian a una afectación del sistema nervioso central. Los factores de riesgo asociados a los casos graves son la edad avanzada y la presencia de enfermedades cardio-metabólicas. No se cuenta con tratamiento o vacuna específica en el momento actual (42-44).

Existe consenso en que el cambio climático influye favorablemente en la circulación y reproducción del vector por lo que son de esperar la endemia en otras zonas hasta la fecha libres de casos. Por lo que respecta a Catalunya, la zoonosis está intensamente establecida entre aves del delta del Ebro y del Llobregat, con registro de casos humanos en Reus (Tarragona, 2022) y en El Prat de Llobregat (Barcelona, 2023) (46).

1.5 Fiebre Dengue

El virus dengue es otro de los integrantes de la extensa familia *Flaviviridae*, todos ellos ARN-monocatenarios y adaptados a la transmisión vectorial mediante artrópodos, mosquitos del género *Aedes* por lo que respecta al virus dengue. Se trata de una enfermedad expansiva en cuanto a extensión e intensidad más allá de cualquier polémica (se estima que el número de casos en 2024 asciende a 14 millones) debido a un cambio climático muy proclive a la supervivencia y reproducción de su vector principal *Aedes aegypti* (47).

El primer aislamiento de su vector secundario *Aedes albopictus* fue reportado en Albania (1975), en relación con material importado de China (48). Dicho hallazgo fue ignorado por diversas causas y, a 2024, el mosquito no solo se ha extendido de forma imparable por los países de la Cuenca Mediterránea europea si no que ha cruzado los Alpes y sostiene poblaciones estables en países como Alemania, Austria, Holanda y Hungría (49). Su distribución actual (2024) se muestra en la **figura 7**.

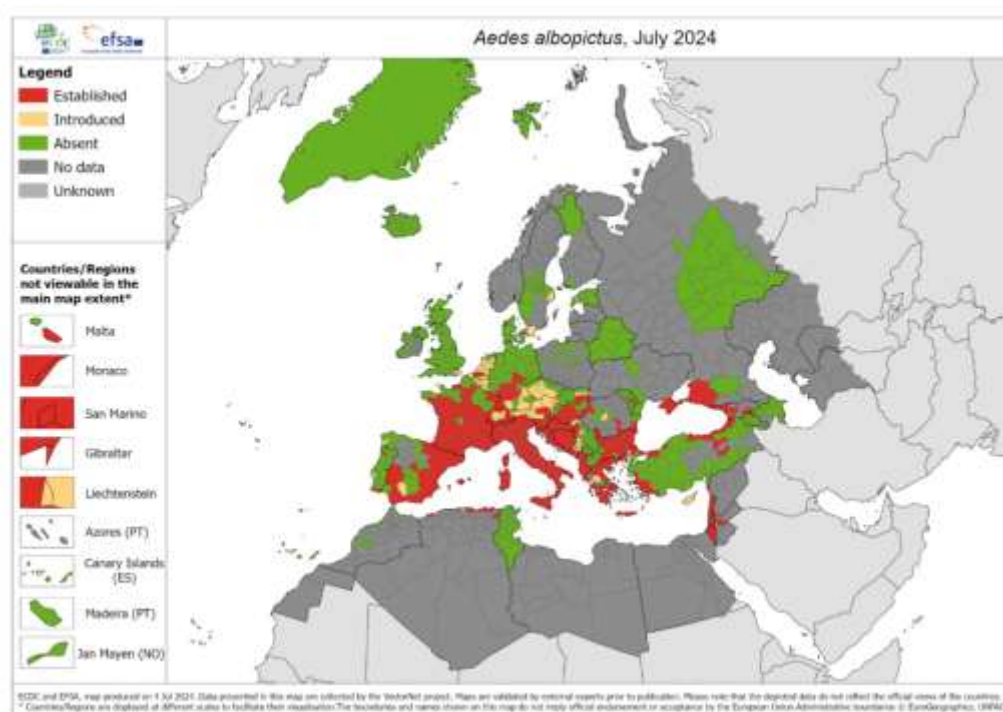


Figura 7. Territorios colonizados por *Aedes albopictus* (ECDC, 2024)

En cierta manera, la valoración del riesgo de expansión de la fiebre dengue en la UE es la más sencilla o la de conclusiones más fidedignas, en tanto que desde 2020 la progresión de los casos en forma de brotes epidémicos es tan evidente como para sospechar con plausibilidad que el virus circula de manera restringida en la comunidad durante todo el año, aunque solo se asista a unos picos de casos durante el verano que constituyen la punta del iceberg epidemiológico de la enfermedad.

2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO E HIPOTESIS DE TRABAJO

A finales de 2014 el virus de Ébola protagonizó una extensa epidemia en África Occidental; fueron más de 20.000 casos registrados en un área geográfica hasta entonces sin registro previo de la enfermedad. Aunque dio lugar a muy pocos casos importados, encendió una alarma que hasta el presente no ha dejado de sonar. Con cadencia variable, el decenio 2014-2024 se vio asolado por una concatenación de enfermedades mayormente víricas que habían protagonizado una expansión silente hasta manifestarse a escala global beneficiadas, entre otras, por un cambio climático galopante y una facilidad en el transporte de personas y bienes desconocidas hasta entonces.

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos y de difusión del conocimiento, nadie pudo prever las sucesivas epidemias de virus como el Dengue, Zika, Chikungunya, Nipah, Marburg, Ébola, Crimea-Congo, COVID, West-Nile, Mpox, entre otras. Más allá de las tragedias personales, estos brotes epidemiológicos han supuesto una alarma social notable, un evidente desgaste de recursos humanos y económicos en sistemas sanitarios con frecuencia saturados y un menos evidente minado de la idea de un futuro mundo donde las enfermedades infecciosas se comportan de manera previsible y van siendo paulatinamente acorraladas de acuerdo con los postulados de la medicina moderna.

La presente tesis se topa con los prolegómenos y el vórtice de la pandemia COVID-19; una realidad ineludible que pone frente al espejo a tesitante y directores que obliga a replantear los propósitos iniciales: en las circunstancias actuales, es evidente la importancia de conocer mejor el comportamiento epidemiológico de las virosis emergentes.

¿Por qué muestran el mismo patrón epidemiológico y clínico en los países históricamente endémicos que en los emergentes? ¿Qué tendencias apuntan medio plazo? ¿A qué poblaciones hay que mantener bajo un foco de control y diagnóstico precoz? Des de luego, ello es el trabajo de las autoridades sanitarias, pero a nivel local: ¿Se manifestaron con patrones clínicos similares en la Atención Primaria y en los hospitales? ¿Se emplearon técnicas diagnósticas y de manejo clínico acordes con las recomendaciones institucionales? ¿Qué papel tiene la población inmigrante en cuanto a riesgo de importación de las misma?

En definitiva, en un mundo epidemiológicamente inestable, la presente tesis pretende ser un modesto aporte de información y opinión al respecto de esas preguntas.

Los brotes de virosis emergentes se han sucedido con tal rapidez e intensidad que sus repercusiones socio-económicas, epidemiológicas, de gestión sanitaria y asistenciales; junto con un desgaste recurrente de los recursos humanos y económicos, no han sido todavía completamente clarificados. Entre dichos aspectos queda mucho por investigar por lo que refiere a los factores de riesgo socio-culturales, económicos y geográficos que han podido favorecer unas propagaciones rápidas y de difícil control. Como se ha citado, dos de dichos componentes van a merecer una especial atención en la tesis: el papel de la población inmigrante y el de la red de Atención Primaria.

La presente tesis se desarrolló a partir de las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La caracterización epidemiológica de las virosis emergentes y sus tendencias evolutivas permiten predecir las posibilidades de epidemia o endemia tanto en la UE como a nivel local según un escenario de riesgo bajo, moderado o alto.
2. Los dispositivos sanitarios que se crearon para gestionar cada una de las sucesivas epidemias fueron contruidos bajo presión mediática y sin experiencia previa. Su adecuación a futuros planes de contingencia debe ser evaluada.
3. Existen poblaciones especialmente vulnerables a la exposición, contagio o importación de las virosis emergentes que pueden amplificar el riesgo de epidemia en la UE y en las que se debe focalizar la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico precoz.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Definir los riesgos de endemia de las virosis emergentes en la Unión Europea (particularmente en Metropolitana Nord) en base a las características transmisivas y los ciclos vitales de cada enfermedad.

Objetivos secundarios:

1. Describir la evolución histórica y expansión geográfica de cada virosis emergente.
2. Valorar el acceso, complejidad, efectividad y adecuación de los principales circuitos diagnósticos y asistenciales con los que se gestionaron los brotes de virosis emergentes.
3. Evaluar comparativamente el perfil epidemiológico para cada enfermedad en comunidades autóctonas e inmigrantes en el ámbito geográfico de estudio.

4. METODOLOGÍA

El núcleo de estudio de la presente tesis trata sobre las enfermedades víricas emergentes, definiendo como emergente aquéllas cuya incidencia en el ser humano ha aumentado en los dos últimos decenios o cuya incidencia amenaza con aumentar en un futuro próximo (50).

El ámbito de estudio geográfico al que se pretende proyectar las conclusiones es la Unión Europea. Los estudios adjuntos que apoyan la tesis fueron realizados en la Gerencia Territorial Metropolitana Norte de *l'Institut Català de la Salut*, provisor sanitario público mayoritario en Catalunya de libre acceso y sin copagos por la atención. Dicha Gerencia Territorial da cobertura sanitaria a 1.448.812 personas empadronadas en 79 municipios (51). Dispone de hasta 63 equipos de Atención Primaria y el hospital de referencia de tercer nivel (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona). Se muestra en la **figura 8**.

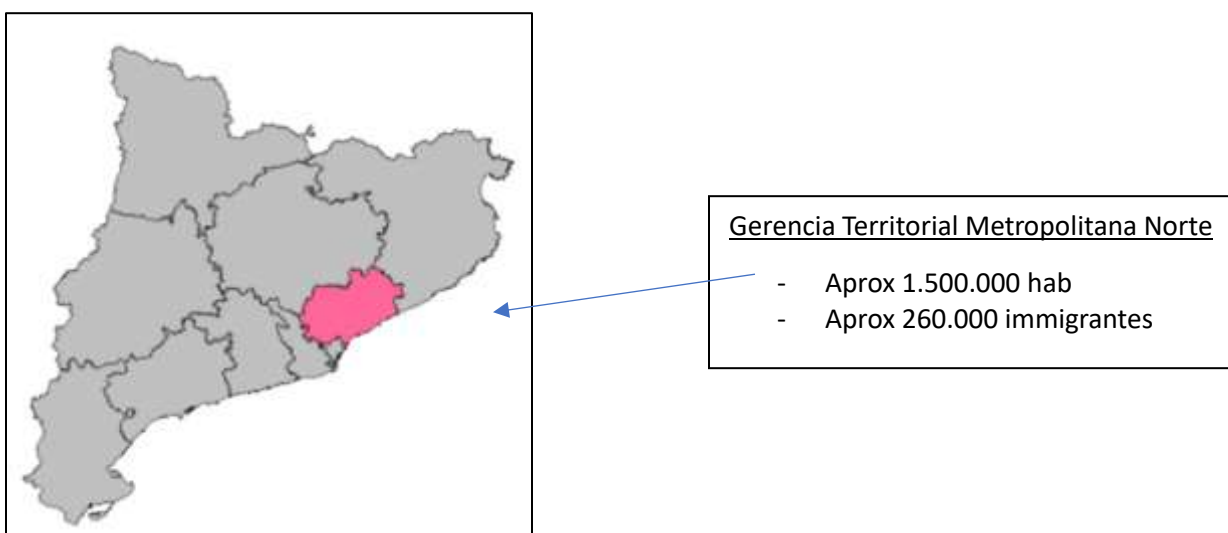


Figura 8. Situación geográfica Metropolitana Norte

Según un esquema común y para cada una de las enfermedades citadas, se despliega el siguiente método de búsqueda y evaluación:

1. Bases de datos a revisar: para cada enfermedad se procedió a una búsqueda en las siguientes Bases de Datos: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web of Science. Para algunas, además, se incluyeron las páginas web de WHO, ECDC, CDC y PAHO.
2. Términos de búsqueda: específico en cada caso
3. Selección de artículos: general, secundarios y/o de conveniencia si es el caso en progresión de filtraje sucesivo. Se muestran en cada uno de los epígrafes correspondientes a las enfermedades tratadas y se basan en los criterios de la sistematización PRISMA Guidelines 2020 (se muestran en **anexo 1**).
4. Tablas de valoración de riesgo de endemia.
5. Resumen
6. Discusión
7. Conclusiones.

5. RESULTADOS

5.1 Enfermedad del Zika

Resultados de la metodología de búsqueda

La metodología del metaanálisis en el que se ha basado la valoración del riesgo de establecimiento de la fiebre de Zika en la UE responde al siguiente esquema, que será común para las otras enfermedades evaluadas:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web of Science. Páginas web de WHO, ECDC, CDC y PAHO.
2. Términos de búsqueda específicos : “ZiKA” OR “ZIKA FEVER” OR “CONGENITAL ZIKA” OR “ZIKA PREGNANCY SCREENING” AND “SPAIN” OR “EUROPE” OR “SOUTH AMERICA” OR “OUTBREAK” OR “GLOBAL TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 1.242
4. Criterios de selección de artículos:

Publicaciones científicas

- a) Metaanálisis, revisiones sistemáticas o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
- b) Accesibles a texto completo
- c) Publicadas entre 2015-2024

Valoración de Instituciones sanitarias

- a) Internacionales (WHO, ECDC, CDC y PAHO)
- b) Propias de países europeos, con inclusión siempre de MS y ASPCAT

5. Número final de artículos seleccionados y revisados: 27

Tabla de evaluación de riesgo de la fiebre de Zika en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio = Personas enfermas	NO	
Fuente de Infección = Personas enfermas	NO	
Presencia de vector compatible y eficiente (<i>Aedes aegypti</i>)	NO	¿ <i>Aedes albopictus</i> ? 3 casos Francia, 2019
Transmisión persona-persona*	Si	Via sexual Via materno-fetal
Casos autóctonos UE	Si	Via sexual Via materno-fetal
Previsión ecológica futura favorable	Si	
Precisa programa de contingencia	Si	Programa de cribado en mujeres embarazadas expuestas

*En ausencia de vector

Tabla 1. Evaluación del riesgo de endemia de la fiebre de Zika en la UE según la evidencia científica disponible

Los factores-clave que se erigen en contra de la posibilidad de propagación de la fiebre de Zika en la UE son:

A) La inexistencia de un conjunto de individuos infectados o enfermos que puedan constituirse en reservorio y fuente de infección de un virus que carece de reservorio animal conocido.

B) La ausencia de poblaciones estables del vector *Aedes aegypti* en el continente. El vector secundario *Aedes albopictus* es incompatible con la vectorización del virus en condiciones experimentales, aunque existen ciertas dudas por lo que respecta a las condiciones naturales (52).

De los factores anteriores, el que mejor se relaciona con un incremento del riesgo de brote epidémico es la colonización de nuevos ecosistemas por parte de *Aedes aegypti* a expensas de una previsión ecológica de cambio climático.

En este sentido, la UE vive un periodo de gracia con el enemigo ya que existen poblaciones estables y no erradicales de *Aedes aegypti* en territorios periféricos (sur de Rusia, Georgia y Madeira). La situación requiere de programas de vigilancia, control vectorial (de especial relevancia en Canarias, donde se han detectado y erradicado colonias en dos ocasiones) y de planes de contingencia que incluyan aspectos diagnósticos, asistenciales y entomológicos (52).

Por lo tanto:

La revisión sistemática de la evidencia derivada tanto de publicaciones científicas como de instituciones sanitarias de referencia coinciden en considerar la posibilidad de endemia de la fiebre de Zika en la UE como un **escenario de riesgo bajo**.

No obstante, su curso como brotes epidémicos muy intensos en zonas de población vulnerable aconseja considerar la implementación de **programas de cribado** de la infección fetal en mujeres embarazadas procedentes de dichas zonas (mujeres expuestas), **especialmente mujeres inmigrantes**.

Evaluación específica de zika congénito

Durante el trienio 2015-2017 se diagnosticaron decenas de miles de casos (primoinfecciones) en una población sudamericana inmunológicamente “naive” al virus entre la que se registraron efectos patológicos infrecuentes en poblaciones con mayor inmunidad poblacional como la población asiática. Con diferencia, los casos de Zika congénito en Brasil, México y en casi todos los países sudamericanos a mayor o menor grado se vieron sacudidos por una epidemia de alteraciones del desarrollo neurológico fetal, muertes fetales, abortos y neonatos con microcefalia grave.

Dichos países siendo ya endémicos y con transmisión vectorial establecida, así como otros no endémicos con suficientes recursos sanitarios, se vieron obligados a implementar programas de cribado prenatal de infección por virus Zika a mujeres embarazadas expuestas en tanto que la primoinfección materna es de por si una enfermedad asintomática o paucisintomática que puede pasar fácilmente desapercibida.

Además de los programas de cribado, diversos grupos de estudio han monitorizado el desarrollo psicomotor de los niños sanos nacidos tanto de madres infectadas como de expuestas al virus a fin de determinar la presencia de eventuales alteraciones psicológicas o conductuales a largo plazo.

En definitiva, la irrupción del virus del ZIKV en Sudamérica requirió la puesta en marcha de medidas complejas de control epidemiológico, cribado y diagnóstico precoz hasta el momento inéditas y coste-efectividad desconocido. Representa un ejemplo palmario de la repercusión global a la que los virus emergentes someten a los sistemas sanitarios en general y a la sanidad materno-infantil en particular

En la **tabla 2** se muestran los principales artículos de los que deriva la evidencia científica existente sobre:

- a) La capacidad de los programas de cribado para detectar la presencia de infecciones congénitas (malformaciones neurológicas) en fetos de mujeres expuestas a la infección.
- b) Los resultados obtenidos de acuerdo con la estrategia empleada, especialmente los basados en pruebas serológicas iniciales.
- c) La evidencia existente sobre la presencia de trastornos del desarrollo psicomotor a largo plazo de los neonatos hijos de madres expuestas.

Autor	Tipo estudio	Ámbito	Objetivo Principal	N	Conclusiones	Comentarios
1. Análisis epidemiológico sobre gravedad del virus de Zika en mujeres infectadas						
Morris et al	Metaanálisis	Europa (15 países)	Prevalencia microcefalia		1.5x10.000	
Campos Coelho	Metaanálisis	América (WHO)	Prevalencia microcefalia	2.941	2.3x10.000	
Turchi et al	Metaanálisis	Brasil	Prevalencia microcefalia	>20.000	56.7x10.000	Pico epidemia
Amorin et al	Observacional	Brasil	Prevalencia microcefalia	18.228	44.3x10.000	Holoendemia 2015-2017
Sulleiro E et al	Observacional	Cataluña	Prevalencia microcefalia	96	31x10.000	Pico epidemia
Ospina ML et al	Metaanálisis	Colombia	Prevalencia microcefalia	18.117	48.9x10.000	Pico epidemia
2. Resultados pruebas programas de cribado serológico en mujeres expuestas (todos ellos durante pico epidémico)						
Castelo et al	Observacional	Brasil	Prevalencia infección	196	Pre-PRNT= 53.6% Post-PRNT= 3%	Autóctonos
Lee WT et al	Observacional	USA	Prevalencia infección	10.000	Pre-PRNT=7% Post-PRNT=1.4%	Población viajera
Dasgupta et al	Observacional	USA	Prevalencia infección	2.425	Pre-PRNT=1.6% Post-PRNT= 0.8%	Población viajera
Sulleiro E et al	Observacional	Cataluña	Prevalencia infección	1.057	Pre-PRNT= 13.4% Post-PRNT=1.3%	Población inmigrante
3. Evaluación trastornos psicomotores a largo plazo (mínimo hasta los 5 años)						
Gonik L	Observacional	Brasil	Afectación neurosensorial	15	NS	Hasta 3 años
Fandiño et al	Observacional	Colombia	Afectación neurosensorial	23	NS	Hasta 3 años
Marban et al	Metaanálisis	Diversos países	Afectación neurosensorial	476	NS	Hasta 4 años
Mulkey et al	Casos- controles	Colombia	Afectación conductual	55-70	¿Alteración psicomotora?	Hasta 5 años

Tabla 2. Principales estudios sobre la gravedad de la infección, y los resultados de los programas de cribado en mujeres expuestas y sus hijos (0-5 años)

5.2 Enfermedad de Mpox

Resultados de la metodología de búsqueda

La metodología del **metaanálisis** en el que se ha basado la estimación del riesgo de endemia y de propagación comunitaria extensa del Mpox siguió el esquema común:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web All of Science. Páginas web de WHO, ECDC, CDC, MSC y ASPCAT.
2. Términos de búsqueda específicos: “MPOX” OR “MONKEYPOX” AND “PRIMARY CARE” OR “COMMUNITY” OR “SPAIN” OR “EUROPE” OR “OUTBREAK” OR “GLOBAL TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 57
4. Criterios de selección de artículos:

Publicaciones científicas

- a) Metaanálisis, revisiones o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
- b) Accesibles a texto completo
- c) Publicadas entre 2022-2024

Valoración de Instituciones sanitarias

- a) Internacionales (WHO, ECDC, CDC)
- b) Propias de países europeos, con inclusión de MS y ASPCAT

5. Número final de artículos seleccionados y revisados: 7

Tabla de evaluación de riesgo de propagación comunitaria del Mpox en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio= Personas enfermas	SI	¿Reservorio específico HSH?
Fuente de Infección= Personas enfermas	SI	
Vector = Roedores y primates	¿?	
Transmisión persona-persona	SI	Vía sexual Vía contacto estrecho
Casos autóctonos UE	Si	Vía sexual Vía contacto estrecho
Previsión ecológica futura favorable	Desconocida	
Precisa programa de contingencia	Si	Programas de diagnóstico precoz y aislamiento social

Tabla 3. Evaluación del riesgo de endemia – propagación comunitaria del Mpox en la UE según la evidencia científica disponible

Aunque los países de la UE cuentan con sistemas sanitarios públicos y una infraestructura sanitaria estable, la inmensa mayoría de las publicaciones existentes en relación al Mpox derivan de centros de atención a enfermedades de transmisión sexual o de atención a población homosexual de riesgo (*“checkpoints”*), por lo que existen ciertas dudas sobre el comportamiento epidemiológico del virus en la población atendida por el sistema de salud ordinario. Los datos que puedan derivar de los centros de Atención Primaria son de gran importancia porque reflejarán con mayor precisión el perfil transmisivo del virus en la comunidad.

Por lo tanto:

En la UE se cuentan diversos factores favorables a la propagación del Mpox y ni uno solo en contra. España, particularmente, **podría considerarse como zona endémica y de alto riesgo de aparición de brotes epidémicos.**

La población con un perfil epidemiológico de mayor riesgo son los HSH. **No existe ninguna evidencia que invite a considerar la población inmigrante como a especial riesgo de contagio o importación de la enfermedad.**

5.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas

Resultados de la metodología de búsqueda Fiebre de Crimea-Congo

La **metodología** del metaanálisis en el que se ha basado la valoración del riesgo de establecimiento de la fiebre de Crimea-Congo en la UE responde al siguiente esquema común:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web All of Science. Páginas web de WHO y ECDC.
2. Términos de búsqueda específicos: “CRIMEAN-CONGO” OR “CRIMEAN-CONGO FEVER” AND “SPAIN” OR “EUROPE” OR “OUTBREAK” OR “GLOBAL TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 518
4. Criterios de selección de artículos:

Publicaciones científicas

- d) Metaanálisis, revisiones sistemáticas o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
- e) Accesibles a texto completo
- f) Publicadas entre 2013-2024

Valoración de Instituciones sanitarias

- c) Internacionales (WHO, ECDC)
- d) Propias de países europeos endémicos, con inclusión siempre de MS y ASPCAT

5. Número final de artículos seleccionados y revisados: 10

Tabla de evaluación de riesgo de extensión de la fiebre de Crimea-Congo en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio = Animales salvajes/garrapatas infectadas	SI	
Fuente de Infección = Garrapatas infectadas	SI	
Presencia de vector compatible = <i>Hyalomma spp</i>	SI	
Transmisión persona-persona	NO	Trabajadores sanitarios
Casos autóctonos UE	SI	
Previsión ecológica futura favorable	SI	
Precisa programa de contingencia	SI (MSC, ASPCAT)	

Tabla 4. Evaluación del riesgo de extensión Fiebre de Crimea-Congo en la UE según la evidencia científica disponible.

Autor	Tipo estudio	Ámbito	Objetivo Principal	N	Conclusiones	Comentarios
Monsalve et al	Metaanálisis	Europa (8 países)	Seroprevalencia humana	18.000	Aprox 3%	España= 0%
Sanchez et al	Ecológico	España	Prevalencia garrapatas infectadas	10.593	2.9%	Similar a otros UE
Carrera et al (2022)	Observacional	España	Seroprevalencia ciervos	506	90%	Zona sin casos humanos
MSC (2019)	Documento	España	Recomendaciones	-	Emergencia enfermedad	Cambio climático favorecedor
GenCat (2016)	Documento	Cataluña	Recomendaciones- Consenso	-	Vigilancia especial	
Benard et al (2022)	Revisión sistemática	Mundial	Factores favorecedores	1.035 artículos	Papel crucial especie garrapata	
ECDC (2024)	Revisión sistemática	UE	Incidencia- Tendencia	52	Incremento extensión casos	No aumento número casos
WHO (2023)	Revisión Sistemática	Europa	Resumen informativo	>900 artículos	Mortalidad= 30%	Personal sanitario a riesgo
Leblebicioglu et al (2016)	Revisión sistemática	Mundial	Probabilidad importación	21 casos	Probabilidad baja-media	Personal sanitario a riesgo
Ergonul et al (2018)	Metaanálisis	Mundial	Ribavirina en sanitarios expuestos	175	Disminución incidencia <48h exposición	

Tabla 5. Valoración del riesgo de la fiebre de Crimea-Congo según zonas y poblaciones

Resultados de la metodología de búsqueda Fiebre de Ébola

La **metodología** del metaanálisis en el que se ha basado la valoración del riesgo de establecimiento de la fiebre Ébola en la UE responde al siguiente esquema común:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web All of Science. Páginas web de WHO, ECDC, CDC y PAHO.
2. Términos de búsqueda específicos: “EBOLA” OR “EBOLA FEVER” AND “SPAIN” OR “EUROPE” OR “OUTBREAK” OR “GLOBAL TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 312.719
4. Criterios de selección de artículos:

Publicaciones científicas

- g) Metaanálisis, revisiones sistemáticas o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
- h) Accesibles a texto completo
- i) Publicadas entre 1979-2024

Valoración de Instituciones sanitarias

- e) Internacionales (WHO, ECDC, CDC)
- f) Propias de países europeos, con inclusión siempre de MS y ASPCAT

5. Número intermedio de artículos seleccionados: 4.561
6. Número final de artículos seleccionados y revisados: 31

Dado el altísimo número de artículos accesibles (muy superior, por cierto, al número de casos de la propia enfermedad), se optó por un *criterio de selección de conveniencia* basado en: a) la calidad, rigurosidad y relevancia del artículo según el número de citas y el factor de impacto de la revista y, b) la publicación en revistas institucionales internacionales.

Tabla de evaluación de riesgos de endemia de la fiebre de Ébola en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio= Animales salvajes	NO	
Fuente de Infección= Personas enfermas	NO	
Presencia de vector compatible	-	Enfermedad no-vectorial
Transmisión persona-persona	SI	Conniventes Trabajadores sanitarios
Casos autóctonos UE	NO	
Previsión ecológica futura favorable	Desconocida	
Precisa programa de contingencia	SI (MSC, ASPCAT, ICS)	

Tabla 6. Evaluación del riesgo de endemia de la fiebre de Ébola en la UE según la evidencia científica disponible

En resumen, el virus Ébola, no posee factores favorecedores a su propagación en la UE en tanto que se dispone de unidades donde los enfermos pueden ser tratados en aislamiento por personal entrenado al manejo de casos-índice de fiebre hemorrágica. La posibilidad del establecimiento de ciclos salvajes de la enfermedad (originados en la importación de animales exóticos) parece improbable en un virus que de momento no se ha establecido en ningún ecosistema fuera del paleotropical africano. En la UE, los sistemas de salud públicos poseen la suficiente fortaleza y recursos como para asegura el control de los contactos de un caso-índice y para garantizar la correcta eliminación de productos sanitarios y excretas, así como para implementar protocolos seguros de manipulación de cadáveres durante los entierros.

No se ha descrito ni un solo caso en la UE importado por inmigrantes procedentes de países endémicos debido al corto periodo de incubación de la enfermedad y a la rapidez con la que se desarrollan los síntomas invalidantes. Dicha población no se considera de riesgo de importación de la Fiebre de Ébola.

El principal personal a riesgo lo constituye el personal sanitario de las Unidades de Atención a Enfermedades de Alto Riesgo que debería tratar a los casos importados; de acuerdo con los protocolos nacional y autonómico (53), deben recibir formación continuada, establecer una cadencia de simulacros. De acuerdo con las recomendaciones de CDC (54), parece razonable aconsejar la vacunación pre-exposición a:

- a) Sanitarios en disposición de traslado a zonas con epidemia.
- b) Personal de laboratorio de virología.
- c) Sanitarios que eventualmente deban encargarse de casos importados en unidades de aislamiento.

Por lo tanto:

La revisión sistemática de la evidencia derivada tanto de publicaciones científicas como de instituciones sanitarias de referencia coinciden en considerar la posibilidad de endemia de la fiebre de Ébola en la UE como un **escenario de riesgo muy bajo**.

Meta-análisis de la mortalidad

No obstante, la alarma social y mediática que producen los brotes epidémicos se explica por la alta mortalidad. Antes de la Discusión, se presenta un metaanálisis de la mortalidad histórica con datos agregados de los estudios descriptivos correspondientes al periodo 1979-2000 (N=34.210).

Según datos extraídos de 9 artículos y otros 9 informes de instituciones internacionales donde se describen las **24 epidemias** de virus Ébola (Ébola-Zaire= 16, Ébola-Sudan= 6, Ébola-Bundibugyo=2), en la **tabla 7** se presentan las mortalidades comparativas total de la fiebre Ébola, comparativa de los periodos 1979-2000/2001-20024 y comparativa según los tres serotipos con capacidad infectiva en seres humanos.

Mortalidad global= 63.3%		(IC 95%: 53.2-81.1)	
<i>Mortalidad por período temporal</i>			
Periodo 1979-2000= 71%	(IC95%: 58.1-83.9)		
Periodo 2001-2024= 63.3%	(IC95%: 48.3-78.3)	NS	
<i>Mortalidad por serotipo</i>			
Ebola-Zaire= 64.4%	(IC95%: 50-79.2)		
Ebola-Sudan= 55%	(IC95%: 43.3-66.7)	NS	
Ebola- Bundibugyo	(Rango: 51-64)		

Tabla 7. Mortalidades de la fiebre de Ébola global, por periodos y serotipos (1979-2024) N=34.210

5.4 Fiebre del Nilo Occidental

Resultados de la metodología de búsqueda

La **metodología** de la revisión sistemática en el que se ha basado la valoración del riesgo de expansión de la fiebre de West-Nile en la UE responde al siguiente esquema:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web All of Science. Páginas web de WHO, ECDC, CDC y Servicio Andaluz de la Salud.
2. Términos de búsqueda específicos : “WEST-NILE/NILO OCCIDENTAL VIRUS” AND “SPAIN” OR “EUROPE” “OUTBREAK” OR “GLOBAL TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 45
4. Criterios de selección de artículos:
Publicaciones científicas
 - j) Metaanálisis, revisiones o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
 - k) Accesibles a texto completo
 - l) Publicadas entre 2004-2024*Valoración de Instituciones sanitarias*
 - g) Internacionales (WHO, ECDC, CDC)
 - h) Propias de países europeos, con inclusión de MS, SAS y ASPCAT
5. Número final de artículos seleccionados y revisados: 5

Tabla de evaluación de riesgo de expansión de la fiebre del Nilo Occidental en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio= Aves y Equinos	SI	
Fuente de Infección= Picadura de mosquito	SI	
Vector compatible y eficiente= <i>Mosquito culex</i>	SI	Mayor actividad de abril a noviembre.
Transmisión persona-persona	SI (raro)	Transfusión, lactancia materna y exposición accidental
Casos autóctonos UE	SI	
Previsión ecológica futura favorable	Si	Riesgo bajo de diciembre a marzo
Precisa programa de contingencia	Si	Programa de vigilancia y control integral de vectores

Tabla 8. Evaluación del riesgo de expansión de la fiebre del Nilo Occidental en la UE según la evidencia científica disponible

En la línea de la tabla anterior, el comité de expertos de Ministerio de Sanidad reunido en 11/2024 consideró la fiebre del Nilo occidental como una *enfermedad endémica de España y de la Unión Europea* (55). Las condiciones ecológicas y climáticas, gravemente alteradas por el cambio climático (dsecación de las marismas del Guadalquivir, 2023-24), del sur de España y en menor medida, de los humedales mediterráneos suponen un factor favorecedor de primer orden a la expansión del vector autóctono *Culex pipiens* y de la enfermedad. En la **tabla 9** se muestra la evolución de número de casos en España:

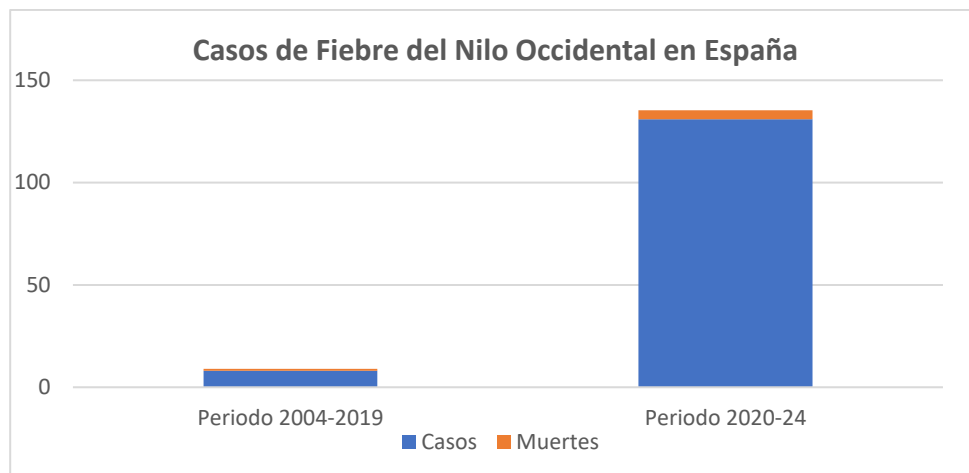


Tabla 9. Comparación de casos de Fiebre del Nilo Occidental, periodos 2004-1999/2020-24

Se muestra la evolución de las localizaciones de brotes zoonóticos y/o humanos en la **figura**

9.



Figura 9. Brotes de W-N virus, 2021 (N=11)

Brotes de W-N virus, 2024 (N=83)

Autor	Tipo estudio	Ámbito	Objetivo Principal	N	Conclusiones	Comentarios
Ferraccioli et al (2023)	Ecológico	Grecia	Adecuación hábitats vectoriales	-	Impacto significativo factores climáticos	Alto riesgo epidémico
Erazo et al (2024)	Ecológico	UE	Población a riesgo	-	Hasta 170 millones	Factor x6 debido a cambio climático
Giesen et al (2023)	Revisión	Europa	Epidemiología	65 artículos	Gaps en la comprensión ciclo vital	
MSC (2024)	Documento	España	Recomendaciones	-	Riesgo moderado-alto	Recomendación vigilancia activa <i>hot-points</i>
Bruguera et al (2021)	Revisión	Países europeos mediterráneos	Evidencia expansión enfermedad	61 artículos	Confirmación emergencia	Recomendación vigilancia activa <i>hot-points</i>

Tabla 10. Valoración del riesgo de endemia de la fiebre del Nilo occidental en la UE en base a los artículos seleccionados

5.5 Fiebre Dengue

Resultados de la metodología de búsqueda

La **metodología** de la revisión sistemática en el que se ha basado la valoración del riesgo de expansión autóctona de la fiebre dengue en la UE responde al siguiente esquema:

1. Bases de datos a revisar: PubMed, EMBASE, IME, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web All of Science. Páginas web de WHO, ECDC, CDC, MS4. y ASPCAT.
2. Términos de búsqueda específicos : “DENGUE VIRUS” AND “AUTOCHTHONOUS” OR “SPAIN” OR “EUROPE” OR “OUTBREAK” OR “EUROPEAN TREND” OR “EMERGENT” OR “EMERGENCE”
3. Número inicial de Artículos seleccionados: 140
4. Criterios de selección de artículos:
Publicaciones científicas
 - m) Metaanálisis, revisiones o estudios observacionales longitudinales multicéntricos
 - n) Accesibles a texto completo
 - o) Publicadas entre 2010-2024*Valoración de Instituciones sanitarias*
 - i) Internacionales (WHO, ECDC, CDC)
 - j) Propias de países europeos, con inclusión de MS, ASPCAT.
5. Número final de artículos seleccionados y revisados: 22

Tabla de evaluación de riesgo de expansión de la fiebre Dengue en la UE

Caracterización epidemiológica	Presente en UE	Comentario
Reservorio= humano	SI (¿probable?)	
Fuente de Infección= Picadura de mosquito	SI	
Vector compatible y eficiente= <i>Aedes albopictus</i> <i>Aedes aegypti</i>	SI	Mayor actividad de abril a noviembre
Transmisión persona-persona	SI	Transfusión (¿sexual?)
Casos autóctonos UE	SI	España, Francia, Croacia, Grecia e Italia (+Azores, Portugal)
Previsión ecológica futura favorable	Si	Riesgo bajo de diciembre a marzo
Precisa programa de contingencia	Si	Programa de vigilancia y control según escenarios de riesgo

Tabla 11. Evaluación del riesgo de expansión de la fiebre Dengue en la UE según la evidencia científica disponible

El número de factores de riesgo listados en la tabla (todos “Si”; al igual que con la fiebre de West-Nile) ilustra por sí solo la situación epidemiológica actual y el riesgo futuro en la UE: se trata de una enfermedad que se puede considerar endémica europea, con riesgo alto y a corto plazo de riesgo endémico con un patrón de brotes epidémicos extensos durante el periodo mayo-noviembre.

En la **figura 10** se muestra la evolución temporal de los casos autóctonos de fiebre dengue en Europa desde el primer brote registrado (Grecia, 2010) y en la **tabla 12** los principales artículos en los que se ha basado la revisión.

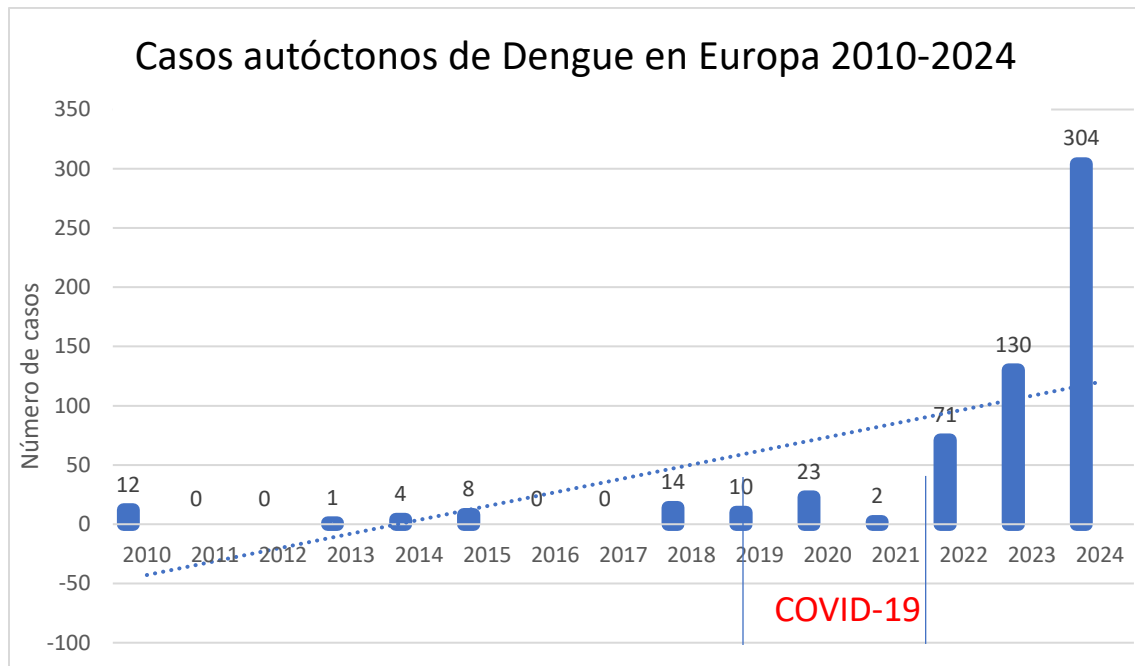


Figura 10. Casos autóctonos de Dengue en Europa 2010-2024

Comparando las proporciones de dengue autóctono durante los períodos 2010-21 (P1) y el bienio 2022-23 (p2), obtenemos:

$$P1 = 74/27022 = 0.00273 = 2,7 \times 10^{-3}; \text{ IC } 95\% = 2.70 \times 10^{-3} - 2.81 \times 10^{-3}$$

$$P2 = 201/7410 = 0.0271 = 27,1 \times 10^{-3}; \text{ IC } 95\% = 27.0 \times 10^{-3} - 28.2 \times 10^{-3}$$

Donde los numeradores corresponden a casos de dengue autóctonos y los denominadores a casos totales de dengue registrados en la UE.

Los IC de P1 y P2 no se solapan y, por lo tanto, existe un **aumento significativo** ($p < 0.05$) en la proporción de casos de dengue importado durante el bienio 2022-23 en relación al decenio anterior.

Autor	Tipo estudio	Ámbito	Objetivo Principal	N	Conclusiones	Comentarios
Ahmed et al (2020)	Metaanálisis	UE	Tendencia arbovirosis	5287 reports	Tendencia ascendente	15% autóctonos
ECDC (2024)	Revisión sistemática	UE	Tendencia arbovirosis	579 reports autoctonos	Aumento significativo	
Bruguera et al (2020)	Metaanálisis	Europa	Valoración factores climáticos	61 artículos	Cambio climático como factor favorecedor	
ASPCAT (2023)	Documento	Catalunya	Definición escenarios riesgo	-----	Riesgo moderado-alto	Escenarios 1-5*
Hedrich et al (2025)	Metaanálisis	Europa	Evolución factores climáticos	353 artículos	Confirmación emergencia	5% autóctonos (cualquier arbovirus)
Gwee et al (2021)	Metaanálisis	Global	Relación factores climáticos-expansión <i>Aedes</i>	3762 artículos	Relación muy probable	

*Se muestran en Anexo 2.

Tabla 12. Valoración del riesgo endémico de la fiebre Dengue en la UE en base a principales artículos valorados

6. DISCUSION

6.1 Enfermedad del Zika

En el conjunto de bases de datos revisadas, no existe ningún artículo que cuyos resultados se basen en un diseño observacional prospectivo por lo que respecta a los resultados de un programa de cribado en mujeres embarazadas expuestas a la infección por ZIKV ni con la evaluación psico-motora de los niños a largo plazo.

Así, el artículo *Zika virus screening during pregnancy: results from a surveillance program among asymptomatic pregnant women in Spain* (**Martínez-Arias, 2022**) aporta datos valiosos, con ciertas limitaciones que se comentarán, especialmente por lo que se refiere a la utilidad de las pruebas de cribado en mujeres asintomáticas expuestas durante y después de la epidemia. A continuación, se muestra el diagrama de flujo del estudio (**Figura 11**).

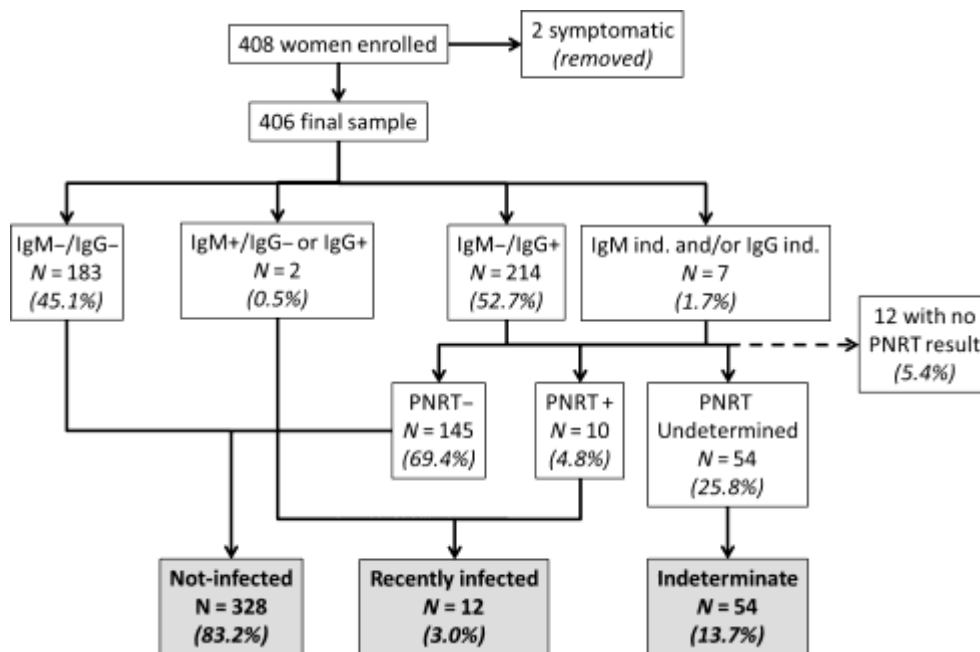


Figura 11. Diagrama de flujo de pruebas serológicas y PNRT

Análisis epidemiológico de la prevalencia de enfermedad congénita por el ZIKV en mujeres expuestas

En el estudio de **Martínez-Arias et al**, la prevalencia de microcefalia o de alteración neurológica grave entre las 406 mujeres cribadas fue de 24×10.000 , tasa algo menor en comparación con las descritas en los principales estudios evaluados procedentes de países que sufrían lo peor de la epidemia (media de prevalencias= 40×10.000) pero acorde, dentro del intervalo de confianza, de los descritos entre países que aplicaban programas nacionales de prevención del Zika congénito mediante cribado y coherente con la descrita en Sulleiro et al, estudio paralelo en metodología y periodo de observación. Su situación se muestra en la **figura 12**.

En resumen:

El método de cribado empleado durante los meses de epidemia (serología inicial + ecografía precoz) muestra una efectividad intensa, medida como la capacidad para detectar malformaciones neurológicas en los fetos, **comparable** a la descrita en otros países no endémicos y se puede considerar *adecuado a las circunstancias*.

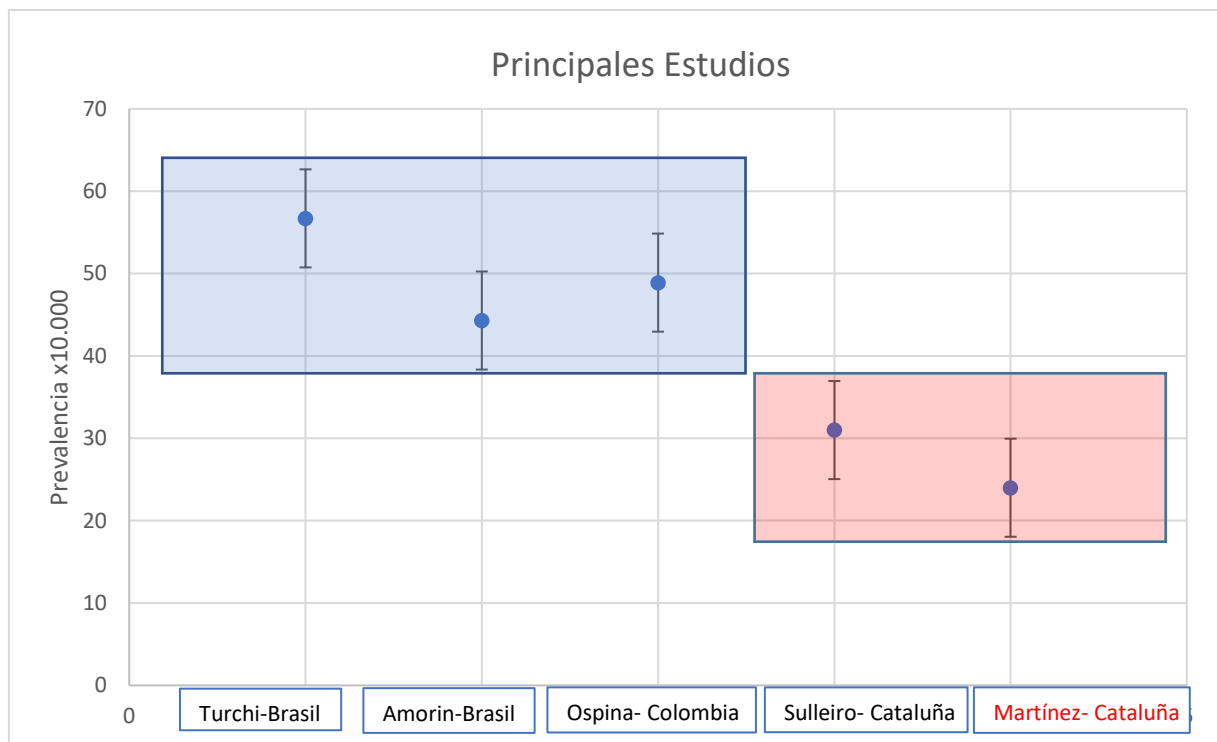


Figura 12. Prevalencia de microcefalia en mujeres embarazadas expuestas al virus de Zika

Resultados de los programas de cribado serológico en mujeres embarazadas expuestas

La mayoría de países que implantaron un programa de cribado de infección por virus de Zika adoptaron una operativa de serología y posterior ecografía precoz según la recomendación inicial de CDC. Dicha recomendación era adecuada para mujeres expuestas con un perfil viajero, pero entre las mujeres inmigradas con alta prevalencia de IgG contra virus del dengue, los casos de serología IgG falsamente positiva fueron tan frecuentes que debió establecerse un re-testado de muestras positivas mediante pruebas de neutralización por reducción de placas; siendo un proceso caro, lento, no objetivo e imposible de implementar en países endémicos por razones económicas y operacionales. Los resultados obtenidos por los estudios más relevantes al respecto se muestran en la **figura 13**.

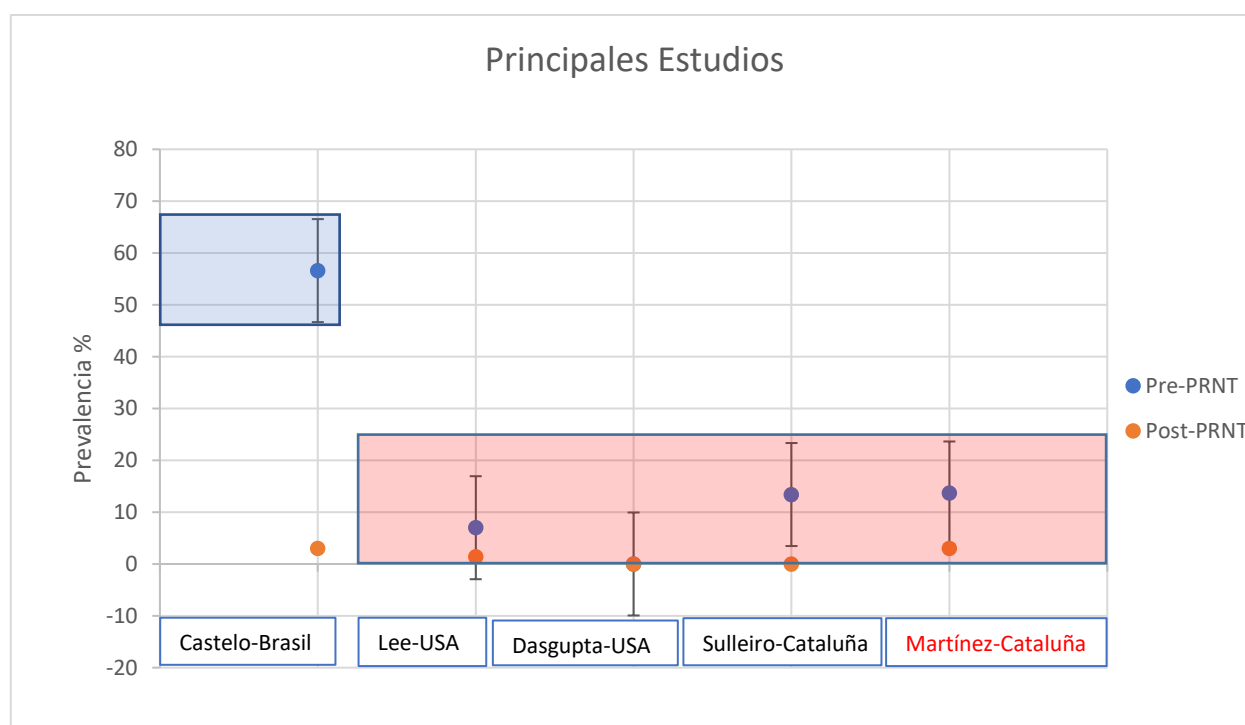


Figura 13. Prevalencia de infección por Virus Zika según cribado serológico de mujeres expuestas

En conclusión, los resultados obtenidos se hallan dentro del intervalo de confianza descrito para los países no-endémicos que optaron por el método de cribado: serología inicial → (+/- prueba de neutralización) → ecografía precoz en una población de mujeres mixta inmigrantes-viajeras. En cambio, el estudio de Castelo-Branco et al en Brasil mostró una elevadísima prevalencia inicial de Zika-IgG o IgM (53%) que, posteriormente a la aplicación de la prueba de PRNT, se redujo a un 3% que se sitúa dentro del intervalo de confianza medio de los estudios euro-americanos. Por supuesto que el factor de confusión inicial era la alta proporción de mujeres seropositivas a virus dengue.

El programa es justificable cuando la epidemia se mantiene en tasas de incidencia altas, pero es posiblemente coste-ineficaz en los periodos inter-epidémicos donde la incidencia de infección puede caer hasta el $2-3 \times 10.000$ en los países endémicos y por debajo del 1×10.000 en los que la infección se comporta como una enfermedad importada.

Por lo que respecta al origen de las mujeres incluidas en el programa de cribado hasta el 76,4% de ellas eran de origen inmigrante, algo esperable en tanto que un embarazo no es frecuente entre mujeres autóctonas viajeras. No obstante, al comparar ambas poblaciones, las mujeres inmigrantes consultaron significativamente más tarde que las autóctonas (**Martinez-Arias; p= 0.03**), limitando así las posibilidades de diagnóstico precoz de la fetopatía Zika.

En resumen:

Durante los periodos inte-repidémicos, la recomendación serología inicial → (+/- prueba de neutralización) → ecografía precoz se muestra efectiva pero muy poco operativa, cara y sin ventajas apreciables frente a una estrategia basada en ecografía precoz + estudio serológico /PCR en las mujeres embarazadas con alguna alteración ecográfica y/o con síntomas compatibles con fiebre de Zika o antecedentes de los mismos.

La población de mayor riesgo de importación son las mujeres inmigrantes, por lo que hay que asegurar la **equidad** y **acceso** del colectivo al programa de cribado.

Evaluación de trastornos psicomotores a largo plazo en los niños nacidos de madres expuestas al ZIKV

Se trata de un tema sobre el que hay poca evidencia disponible en tanto que existen multitud de estudios observacionales longitudinales que siguen el desarrollo de los niños nacidos de madres infectadas pero muy pocos que sigan los nacidos de madres expuestas. Globalmente, además, se dispone de muestras escasas en número excepto el metaanálisis de Marbán et al (476 niños seguidos hasta los 4 años), el único que acepta comparación **(316 niños seguidos hasta los 4 años)**. En ninguno de los dos los autores encontramos diferencias significativas en cuanto al desarrollo psicomotor en base a las información sanitaria, familiar y escolar disponible mediante revisión de historias pediátricas y encuesta telefónica.

El único estudio a largo plazo de casos-contrroles (niños nacidos de madre infectada vs. niños nacidos de madre no infectada) es el de Mulkey et al (55 casos/70 contrroles). El estudio de **Martínez-Arias (10 casos/381 contrroles)** también se extendió en dicha dimensión sin encontrar ninguna diferencia significativa entre grupos. El estudio de Mulkey describió un déficit en una de las cuatro dimensiones valoradas, aunque en valores no estadísticamente significativos.

En resumen:

NO parece existir una evidencia sólida que apunte a que la exposición materna al virus del Zika suponga un riesgo para el normal desarrollo psico-afectivo-motor de los niños. *Dicha circunstancia no requeriría otro dispositivo de control que el pediátrico habitual en niños sanos.*

6.2 Enfermedad de Mpox

En la subsiguiente **tabla 13** se muestran los principales artículos de los que deriva la evidencia científica existente sobre el comportamiento epidemiológico del Mpox-virus en poblaciones atendidas por centros dependientes de la red pública habitual de países de la UE:

Autor	Tipo estudio	Ámbito	Objetivo Principal	N	Conclusiones	Comentarios
Satapathy et al (2023)	Metaanálisis	Inglaterra	Incidencia por grupos	47.400	17% mujeres	Incidencia en aumento
Suvvari et al (2024)	Metaanálisis	Mundial	Incidencia infantil	67.300	0.5%	
Garcia-Hernández et al (2023)	Observacional Multicéntrico	España (Canarias)	Aspectos clínicos y de transmisión	176	55% HSH 8% turistas 22% evento masivo	46% VIH+
Kröger et al (2023)	Observacional	Alemania (Colonia)	Aspectos clínicos y de transmisión	368	67% HSH	21% fuente de contagio desconocida
Wilches et al (2023)	Observacional Multicéntrico	Colombia	Aspectos clínicos y de transmisión	1260	67% HSH	82% clase desfavorecida
Pinto et al (2023)	Metaanálisis	Mundial	Vías de contagio	7.319	5 estudios con casos no-sexuales	Vía no-sexual tiene papel transmisivo “relevante”
Meo et al (2024)	Metaanálisis	Bases WHO i CDC	Relevancia viajeros	10	Muy relevante	Brotes originados de 1 caso!

Tabla 13. Principales estudios sobre los resultados de valoración Mpox en la comunidad

En el análisis del abordaje comunitario de la epidemia de Mpox cabe destacar la existencia una situación similar a de la fiebre de ebola y cuando menos paradójica: la búsqueda inicial citó a más 1.300 artículos de los que solo 57 (4.5%) trataban con la dimensión comunitaria de la enfermedad (y no todos como su objetivo nuclear).

De ellos, solo había media docena que refirieran sus datos en un entorno independiente del ámbito de unidades especializadas. No es descabellado, por lo tanto, pensar que existe una *gap* de conocimiento acerca del comportamiento de una enfermedad en la que se asumió de entrada como un problema de salud restringido casi particularmente al colectivo HSH.

Los trabajos incluidos en la revisión aportan datos coherentes con el artículo adjunto de Martínez-Arias en muchos aspectos:

- a) En la comunidad se diagnostican más mujeres (17% en Satapathy / **19% en Martínez-Arias**).
- b) Más niños (0.5% en Suvvari / **2.8% en Martínez-Arias**).
- c) Afecta a estratos de poder adquisitivo bajos. Asimismo, el artículo de **Martínez-Arias** identificó a turistas (8% en Gracia-Hernández / **3% en Martínez-Arias**).

La coherencia de los datos obtenidos invita a pensar que la capacidad y adecuación de un dispositivo de diagnóstico, identificación y aislamiento de los casos-índice situado en centros de Atención Primaria situados en barrios con frecuencia humildes y en zonas rurales como era el objetivo principal del estudio, eran buenas.

Muy resumidamente, los resultados obligan a repensar una estrategia diagnóstica que, centrada en los *checkpoints*, puede ignorar la existencia de bolsas de hombres heterosexuales, mujeres y niños situados en barrios marginales o en zonas alejadas de los grandes hospitales y que podrían actuar como reservorios o fuentes de infección de un virus en el que su clado I (mortalidad= 10%) va suplantando al clado inicial IIb, más benigno (mortalidad= 1%).

En resumen:

El dispositivo organizado para la identificación y el diagnóstico precoz de casos sospechosos centrado en la comunidad (Atención Primaria, Centros de Urgencias y de Ginecología-Salud Sexual (ASSIRs) fue no solo **adecuado** si no además fue **útil, necesario y equitativo** para la comunidad hasta el punto que ofrece un **modelo de actuación ante futuros brotes**.

los **viajeros internacionales** intra-europeos pueden tener algún papel en la expansión de la enfermedad.

6.3 Fiebres Hemorrágicas Víricas

Fiebre de Crimea-Congo

La confección de la Discusión sobre la fiebre de Crimea-congo se ha basado en la valoración de los 10 artículos seleccionados que se presentan en la **Tabla 5**.

La situación actual de la Fiebre de Crimea-Congo muestra un escenario muy distinto de las fiebre viricas hemorrágicas en tanto que puede considerarse una enfermedad autóctona europea debido a la existencia de reservorios y vectores que se cuentan entre especies propias de la Península Ibérica. De acuerdo con Carrera et al (56) y Sánchez et al (57), hay argumentos para considerarla como *emergente*, por lo menos en su entorno salvaje, debido a la convergencia de factores favorecedores:

- a) Un aumento de la población de ungulados susceptibles en zonas de baja densidad demográfica (localmente, cotos de caza y zonas protegidas del occidente español “vaciado”).
- b) Un aumento en a el número y densidad de garrapatas-vector *Hyalomma* debido a la expansión de cérvidos y jabalíes que se traduce en una alta densidad de garrapatas en zonas incluso suburbanas de Barcelona y Madrid (58).
- b) Un incremento en el periodo reproductivo de las garrapatas debido a factores relacionados con el cambio climático.

Asistimos, pues, a una situación epidemiológica impredecible a medio plazo pero en la que parece inevitable la aparición de casos esporádicos incluso en zonas muy alejadas del occidente peninsular donde existen bolsas de fauna salvaje con circulación intensa de la infección (90% de *Capra hispanica* infectada en los Puertos de Tortosa-Beseit) (56) de difícil trazabilidad por tratarse de una enfermedad subclínica en animales salvajes.

Existen planes de contingencia bien definidos a nivel estatal y autonómico, pero su correcta implementación depende de la difusión del conocimiento epidemiológico y clínico de la enfermedad a todos los niveles sanitarios.

El manejo de los casos debe realizarse en Unidades de Atención a Enfermedades Infecciosas de Alto Riesgo y atendidas por personal específico y entrenado (esto es de la mayor importancia), algo extensible a los Servicios de Microbiología por lo que respecta a la recepción y traslado de las muestras a los laboratorios de bioseguridad designados. El uso de rivabirina, fármaco conocido, como quimioprofilaxis secundaria en los contactos de riesgo (fundamentalmente personal sanitario que atendió al paciente sin Equipo de Protección Individual) no debe demorarse (59).

Por último, cabe recordar que la posibilidad de importación internacional, por cazadores y personal sanitario; los inmigrantes no parecen presentar riesgo debido al reducido periodo de incubación de la enfermedad, pero no es imposible (60) y que Europa registra por lo menos 2 casos en el último decenio (UK y Grecia).

En resumen:

la Fiebre de Crimea-Congo es una *virosis autóctona europea* que presenta un *perfil emergente* en sus ciclos salvajes. Aunque no asistimos a un incremento en el número de casos humanos, ha llegado para quedarse y probablemente **se beneficiará de cambios climáticos y sociales que se intensificarán en un futuro inmediato. Puede considerarse que muestra un escenario de riesgo medio/alto.**

Se deberían reforzar las medidas de seguimiento ecológico/veterinario, de conocimiento clínico de la enfermedad, la capacidad de diagnóstico precoz de la misma y la existencia de Unidades de Atención a Enfermedades de Alto Riesgo acreditadas con personal entrenado.

La población inmigrante **no** presenta perfil de riesgo. Es posible la aparición de casos entre viajeros intra-UE.

Fiebre del Ébola

Aunque el riesgo de establecimiento de virus Ébola en la UE hoy por hoy es considerado negligible, también es innegable lo que los datos sobre el comportamiento de la enfermedad en los últimos 10 años nos muestran:

- 1) Han aumentado significativamente el número de casos de fiebre de Ébola
- 2) La enfermedad ha ampliado su área geográfica
- 3) A pesar de los tratamientos empleados y la de tratamientos específicos, no se ha asistido a una disminución significativa de su mortalidad.

A pesar de que ninguno de los artículos revisados identifica alguna vía por la que la fiebre de ébola pueda establecerse en la UE, la mayoría coinciden en recomendar un refuerzo de la capacidad diagnóstica precoz y un aumento de la actual cantidad limitada de camas de aislamiento, así como del personal adiestrado que por lo que respecta a Catalunya (4 camas) y España (39 camas).

Un segundo punto de convergencia tanto de autores de referencia como de instituciones internacionales es la importancia de atender y contener los brotes epidémicos de la manera más próxima posible a su origen. En este sentido, se apuesta por una racionalización de la ayuda internacional que permita desplegar de manera efectiva y rápida el dispositivo de respuesta estando coordinado por las autoridades locales cuya experiencia en el manejo de brotes anteriores es gran valor.

En los próximos años es posible que se afiancen nuevos tratamientos basados en anticuerpos monoclonales (que ya disponen de indicación recomendada por el panel de expertos de WHO, 2022, y autorización de FDA y EMA) y en la mejora de la efectividad de nuevas vacunas de segunda generación desarrolladas a partir de la ZEBOV (vacuna ERVEBO y otras en proceso de ensayo) (61).

En resumen:

Se puede concluir que la fiebre de ébola gana lentamente terreno en cuanto a incidencia y extensión geográfica. No existe un riesgo endémico identificable en la UE a corto o medio plazo siempre que los países europeos *mejoren su eficacia en prestar ayuda internacional a las zonas de epidemia y aumenten la capacidad diagnóstica y de atención a los casos importados*, con la **formación del personal asistencial** como punto-clave de los dispositivos de contingencia.

No existe una clara población de riesgo de importación de la enfermedad. Los casos registrados en la UE corresponden a sanitarios repatriados. *La población inmigrante no parece tener rol de riesgo alguno.*

6.4 Fiebre del Nilo Occidental

La discusión final de la fiebre del Nilo occidental y el resumen se ha basado en la evaluación de los 56 artículos seleccionados; los más relevantes se muestran en la **tabla 10**. El conjunto de artículos que apoyan la emergencia de la fiebre del Nilo Occidental en la UE en general y la Península Ibérica en particular es de tal magnitud y calidad que permite afirmarlo con evidencia más allá de toda duda. Los dos principales factores favorecedores son los cambios climáticos y, subsiguientemente, la mayor densidad de mosquitos *Culex*; algo no reversible ni rápida ni fácilmente.

La posibilidad de brotes epidémicos extensos como el de Sevilla (2024) obligaría a disponer de planes de contingencia según estratificación que incluyan:

- a) Dispositivos asistenciales.
- b) De cribado masivo en los bancos de sangre y tejidos.
- c) De contención entomológica.

Las recomendaciones ministeriales y las de los Departamentos de Salud de Andalucía y Catalunya así lo contemplan, aunque la realidad va con frecuencia por delante (ninguno de los tres observaba medidas de confinamiento). Posteriormente, los territorios afectados deben mantener programas de vigilancia activa, por lo menos durante la época considerada transmisiva (junio-Octubre).

No se ha descrito papel alguno de la inmigración reciente o asentada en la cadena de transmisión de la enfermedad. Existe algún caso descrito en viajeros internacionales inter-europeos, pero los viajeros internacionales no son considerados como una vía de expansión relevante de la enfermedad.

En resumen:

La fiebre de West-Nile puede considerarse **autóctona** y de riesgo general *moderado* en el conjunto de la UE, pero *moderado-alto en zonas costeras mediterráneas como Metropolitana nord*.

Se debería capacitar en cuanto a conocimientos a los asistenciales hospitalarios y de Atención Primaria de la zona, así como disponer de medios diagnósticos (PCR y serología) que permitan *cribados masivos*, especialmente en los bancos de sangre.

No se identifica en la población inmigrante ninguna vulnerabilidad por lo que se refiera al patrón epidemiológico de la enfermedad.

6.5 Fiebre Dengue

La fiebre dengue es una de las enfermedades que, junto con el COVID-19, presenta un nivel de desafío sanitario superior, ya que, a pesar de todos los planes de contingencia internacionales, nacionales y locales, la enfermedad presenta unos incrementos de incidencia interanual ingentes a expensas de la expansión de las áreas colonizadas por mosquitos del género *Aedes*. A su vez, el vector gana expansión territorial (tanto en extensión como en altura) por el efecto favorecedor de los incrementos de temperatura y humedad; relacionados con el cambio climático y que no son reversibles a corto y medio plazo; ni mucho menos.

Más allá de las propuestas de control vectorial a nivel ecológico (como la infección vectorial con *Wolbachia spp*) y que se sitúan fuera de los objetivos de la tesis, no hay otras herramientas a nuestro alcance que:

- a) El diagnóstico precoz de los casos índice importados o autóctonos.
- b) El uso de la vacuna atenuada anti-Dengue.

El primer epígrafe es el de mayor importancia, es la clave en tanto que un diagnóstico precoz permite un abordaje temprano de las medidas preventivas (aislamiento, control vectorial local, vigilancia epidemiológica en la isócrona del mosquito) por parte de las autoridades de salud pública y previene escalar el escenario de contingencia hasta niveles que obliguen al cribado de bancos de sangre y tejidos o al confinamiento poblacional.

El diagnóstico precoz solo es posible cuando los médicos de Atención Primaria y de cualquier nivel de Urgencias tienen acceso a pruebas diagnósticas de alta sensibilidad durante los periodos-ventana serológicos (PCR o antigenemia NS1).

Por lo que respecta a la segunda herramienta, la vacuna actual no parece tener una aplicación relevante en el control de brotes epidémicos en tanto que la mayoría de casos de fiebre dengue son subclínicos; no permite las vacunaciones “en anillo” que han demostrado utilidad en otras enfermedades emergentes vacunables como la fiebre de ébola. En Metropolitana Nord se dispone de experiencia tanto en el diagnóstico precoz como en el manejo de casos autóctonos (el primer caso de dengue autóctono fue diagnosticado en Badalona y presenta un modelo que asume las medidas de diagnóstico, manejo y control básicas que la situación pudiera requerir por el momento (62).

La mayor parte de los casos de dengue importado lo fueron por viajeros internacionales, no por inmigrantes que, en definitiva, con frecuencia son seropositivos por fiebres dengue infantiles que no fueron diagnosticadas o asintomáticas. No obstante, ello conlleva el riesgo de complicaciones graves, hemorrágicas, ante un segundo episodio de fiebre dengue. Dicho riesgo aumentará de forma evidente en los próximos años, por lo que los médicos adscritos a servicios de Enfermedades Infecciosas y las unidades de cuidados intensivos (UCI) deberían recibir formación al respecto.

En resumen:

la fiebre dengue puede considerarse **autóctona** y de riesgo general *alto* en la cuenca mediterránea de la UE i específicamente en la zona Metropolitana Nord.

Se debería capacitar en cuanto a conocimientos a los asistenciales de Urgencias y de Atención Primaria de la zona y dotarlos de medios diagnósticos (PCR y antigenemia NS + serología IgM) que permitan *un diagnóstico precoz de los casos índice importados o autóctonos*.

La población inmigrante no presenta una especial vulnerabilidad, pero entre ellos pueden acontecer casos graves (hemorrágicos) debidos a segundas infecciones en pacientes previamente seropositivos. Los servicios hospitalarios de Enfermedades Infecciosas y de UCI deberían recibir formación al respecto.

Limitaciones

Como principal limitación en el programa de detección de infección por el ZIKV realizado durante 2016-2019 entre mujeres embarazadas, cabe destacar la falta de datos en algunas variantes, especialmente en los resultados de ultrasonidos, algunos resultados de PRNT y datos de seguimiento posparto de 41 participantes (10,3% de niños expuestos), lo que puede sesgar nuestros hallazgos. Se debe tener en cuenta el valor limitado de los datos en el psicodesarrollo que se obtuvieron retrospectivamente y utilizando en un enfoque cualitativo simple (normal versus anormal). Finalmente, la prueba PCR se realizó a recién nacidos de fetos según el criterio del médico tratante y solo a 3 de 12 recién nacidos/fetos expuestos se les realizó

En cuanto al estudio de la implementación de un dispositivo para apoyar la identificación de casos sospechosos de Mpox, aparte del bajo número de participantes incluidos (lo que obviamente limita su validez externa), nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Debido a la extensión geográfica y la realidad heterogénea del área de estudio, algunas limitaciones logísticas podrían haber restringido el proceso de diagnóstico y llevar a una subestimación de la incidencia de Mpox. En dos casos sospechosos (finalmente clasificados como “descartados”), no se pudieron recolectar hisopos anales debido a limitaciones logísticas y no se les pudo realizar el cribaje de Mpox.

En general las poblaciones relacionadas con los estudios descritos cuentan con unas características sociodemográficas o barreras socioculturales que limitan de cierta manera contar con todos los datos deseados.

7. CONCLUSIONES

1. En países no endémicos de ZIKV (Riesgo endémico bajo), sugerimos el uso de un procedimiento de detección del ZIKV basado en la determinación inicial de ZIKV-IgM o ZIKV-PCR en sangre/orina y en caso de mujeres embarazadas con una prueba positiva (IgM o PCR), y especialmente aquellas con antecedentes de síntomas compatibles con ZIKV y/o con una ecografía prenatal anormal, se debe garantizar una pronta valoración por un especialista en medicina fetal.
2. Debería reforzarse el acceso a la atención prenatal habitual, especialmente para las mujeres inmigrantes. No tenemos evidencia de que niños expuestos a la infección por ZIKV durante el embarazo tienen más anomalías del desarrollo neurológico que la población promedio hasta los tres años de edad.
3. La infección por Mpox podría considerarse endémica con alto riesgo de brotes epidemiológicos dependiendo de los recursos sanitarios sociales, geográficos y sanitarios por lo que se necesita una perspectiva más amplia y fuera de las poblaciones de mayor riesgo ya que podría acuartelarse en zonas con deficiencias socioeconómicas o sanitarias y pasar fácilmente desapercibida, subdiagnosticada o poco notificada. La población inmigrante no tiene un especial riesgo de contagio o de importación de la enfermedad a diferencia de los viajeros internacionales pudiendo tener un papel en la expansión de la enfermedad.
4. Las fiebres hemorrágicas víricas debido al cambio climático se intensificarán en un futuro inmediato con un escenario de riesgo bajo para Ébola, pero moderado/alto para la fiebre de Crimea-Congo.

5. La fiebre de Nilo occidental y el Dengue podrían considerarse autóctonas con un escenario de riesgo moderado/alto en zonas costeras mediterráneas como la metropolitana Nord.
6. El sistema sanitario se debe reforzar con la implementación de circuitos de cribaje ante enfermedades emergentes que permitan una actuación inmediata evitando perder tiempo para su capacitación/implementación durante el inicio del brote (estas reflexiones son extensibles a cualquier brote epidémico y los indicadores sociales explicados podrían también extrapolarse a las enfermedades tropicales).

8. LINEAS DE FUTURO

En el contexto de brotes epidemiológicos como el del Mpox, los profesionales de Atención Primaria serán los primeros asistentes en zonas suburbanas o rurales por lo cual deben mantener un alto grado de sospecha, recibir capacitación oportuna y tener un fácil acceso a pruebas de laboratorio como las que se utilizan en los puntos de control y clínicas de ITS (63); sería interesante la creación de circuitos bajo una coordinación operativa con funcionarios de Salud Pública u otros profesionales de referencia como los centros de salud internacional, los centros de atención primaria asociados y sus hospitales de referencia.

La población inmigrante no es un perfil de riesgo para la expansión de las fiebres hemorrágicas sin embargo estudiar las medidas del seguimiento ecológico y veterinario tanto en el conocimiento como en el diagnóstico precoz de las fiebres hemorrágicas sería una forma de adelantarse a un brote.

El Dengue grave (Dengue hemorrágico) podrían ser más frecuentes en la población inmigrante debido al desconocimiento de seropositividad por un primer episodio asintomático. Ante el incremento significativo de los casos el tener el conocimiento de la situación inmunológica es de gran importancia para disminuir riesgos y poder valorar la efectividad de las vacunas.

Por último, ante todo brote epidemiológico se tienen una oportunidad para conocer características y factores sociales que tienen un gran valor para evitar la propagación.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Pierson, T. C., & Diamond, M. S. (2020). The continued threat of emerging flaviviruses. *Nature Microbiology*, 5, 796–812. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0714-0>
2. Song, B. H., Yun, S. I., Woolley, M., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 308, 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
3. De Araújo, T. V. B., Ximenes, R. A. A., Miranda-Filho, D. B., Souza, W. V., Montarroyos, U. R., de Melo, A. P. L., Valongueiro, S., de Albuquerque, M. F. P. M., Braga, C., Filho, S. P. B., Cordeiro, M. T., Vazquez, E., Cruz, D. C. S., Henriques, C. M. P., Bezerra, L. C. A., Castanha, P. M. S., Dhalia, R., Marques-Júnior, E. T. A., Martelli, C. M. T., ... Felix Oliveira, V. (2018). Association between microcephaly, zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18, 328–336. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2)
4. Azevedo, R. S. S., Araujo, M. T., Oliveira, C. S., Filho, A. J. M., Nunes, B. T. D., Henriques, D. F., Silva, E. V. P., Carvalho, V. L., Chiang, J. O., Martins, L. C., Vasconcelos, B. C. B., Sousa, J. R., Araujo, F. M. C., Ribeiro, E. M., Castro, A. R. P., de Queiroz, M. G. L., Verotti, M. P., Nunes, M. R. T., Cruz, A. C. R., ... Vasconcelos, P. F. C. (2018). Zika virus epidemic in Brazil. II. Post-mortem analyses of neonates with microcephaly, stillbirths, and miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, 7, 496. <https://doi.org/10.3390/jcm7120496>
5. Kozak, R. A., Goneau, L. W., DeLima, C., Varsaneux, O., Eshaghi, A. R., Kristjanson, E., Olsha, R., Safronetz, D., Perusini, S., Frantz, C., & Gubbay, J. B. (2020). Presence of flavivirus antibodies does not lead to a greater number of symptoms in a small cohort of Canadian travelers infected with zika virus. *Viruses*, 12, 140. <https://doi.org/10.3390/v12020140>

6. Sornjai, W., Jaratsittisin, J., Auewarakul, P., Wikan, N., & Smith, D. R. (2018). Analysis of zika virus neutralizing antibodies in normal healthy Thais. *Scientific Reports*, 8, 17193. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35643-6>
7. Wilson, H. L., Tran, T., Druce, J., Dupont-Rouzeyrol, M., & Catton, M. (2017). Neutralization assay for zika and dengue viruses by use of real-time-PCR-based endpoint assessment. *Journal of Clinical Microbiology*, 55, 3104–3112. <https://doi.org/10.1128/JCM.00673-17>
8. Agència de Salut Pública de Catalunya. (2015). Protocol for the surveillance and control of arboviral infections transmitted by mosquitoes in Catalonia. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Professionals/Vigilancia_epidemiologica/documentos/arxiu/protocol_arbovirosis_eng.pdf [Acceso en Octubre2022]
9. Ministry of Health from Spain. (2016). Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika. Instituto Nacional Salud. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf [Acceso en abril 2023]
10. Lee, W. T., Wong, S. J., Kulas, K. E., Dupuis, A. P., 2nd, Payne, A. F., Kramer, L. D., Dean, A. B., St George, K., White, J. L., Sommer, J. N., Ledizet, M., & Limberger, R. J. (2018). Development of zika virus serological testing strategies in New York state. *Journal of Clinical Microbiology*, 56, e01591. <https://doi.org/10.1128/JCM.01591-17>
11. Priyamvada, L., Hudson, W., Ahmed, R., & Wrammert, J. (2017). Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: Implications for protection and pathology. *Emerging Microbes & Infections*, 6, e33. <https://doi.org/10.1038/emi.2017.42>
12. Van Meer, M. P. A., Mögling, R., Klaasse, J., Chandler, F. D., Pas, S. D., van der Eijk, A. A., Koopmans, M. P. G., Reusken, C. B. E. M., & GeurtsvanKessel, C. H. (2017). Re-evaluation of routine dengue virus serology in travelers in the era of zika virus emergence. *Journal of Clinical Virology*, 92, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.001>

13. Watanabe, S., Tan, N. W. W., Chan, K. W. K., & Vasudevan, S. G. (2019). Dengue virus and zika virus serological cross-reactivity and their impact on pathogenesis in mice. *The Journal of Infectious Diseases*, 219, 223–233. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy482>
14. Calisher, C. H., Karabatsos, N., Dalrymple, J. M., Shope, R. E., Porterfield, J. S., Westaway, E. G., & Brandt, W. E. (1989). Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *The Journal of General Virology*, 70(Pt 1), 37–43. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-70-1-37>
15. Panamerican Health Organization. (2016). Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28234> [acceso en Mayo 2023]
16. Rabe, I. B., Staples, J. E., Villanueva, J., Hummel, K. B., Johnson, J. A., Rose, L., Hills, S., Wasley, A., Fischer, M., & Powers, A. M. (2016). Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(21), 543–546. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>
17. Sharma, V., Sharma, M., Dhull, D., Sharma, Y., Kaushik, S., & Kaushik, S. (2020). Zika virus: An emerging challenge to public health worldwide. *Canadian Journal of Microbiology*, 66, 87–98. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0331>
18. Zika virus disease. Annual Epidemiological Report for 2021. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zika-virus-disease-annual-epidemiological-report-2021.pdf> [acceso en Octubre2024]
19. Beer EM, Rao VB. A systematic review of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis* 2019 Oct 16(13);10: e0007791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9528236/> [Acceso en abril 2024]

20. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jun 23;9(7):ofac310. doi: [10.1093/ofid/ofac310](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac310). PMID: 35891689; PMCID: [PMC9307103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9307103/) PMID: 35891689
21. Organización Mundial de la Salud. Viruela símica 2016. [Viruela símica \(mpox\)](#) [acceso en mayo 2023].
22. Petersen E, Abubakar I, Ihekweazu C, Heymann D, Ntoumi F, Blumberg L, Asogun D, Mukonka V, Lule SA, Bates M, Honeyborne I, Mfinanga S, Mwaba P, Dar O, Vairo F, Mukhtar M, Kock R, McHugh TD, Ippolito G, Zumla A. Monkeypox - Enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era. *Int J Infect Dis*. 2019 Jan;78:78-84. doi: [10.1016/j.ijid.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.008) Epub 2018 Nov 16. PMID: 30453097; PMCID: [PMC7129336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7129336/)
23. Bryer J, Freeman EE, Rosenbach M. Monkeypox emerges on a global scale: A historical review and dermatologic primer. *J Am Acad Dermatol* 2022 Nov; 87(5):10069-74. doi: [10.1016/j.jaad.2022.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.07.007). Epub 2022 Jul 8. PMID: 35817333; PMCID: [PMC9528236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9528236/)
24. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, Steffen R. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Feb 11;16(2):e0010141. doi: [10.1371/journal.pntd.0010141](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141) PMID: 35148313; PMCID: [PMC8870502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8870502/).
25. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, Osborne JC, Rampling T, Beadsworth MB, Duncan CJ, Dunning J, Fletcher TE, Hunter ER, Jacobs M, Khoo SH, Newsholme W, Porter D, Porter RJ, Ratcliffe L, Schmid ML, Semple MG, Tunbridge AJ, Wingfield T, Price NM; NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022 Aug;22(8):1153-1162. doi: [10.1016/S1473-3099\(22\)00228-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6). Epub 2022 May 24. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):e177. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00353-X. Erratum in: *Lancet*

- Infect Dis. 2022 Jul;22(7):e177. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00372-3. PMID: 35623380; PMCID: [PMC9300470](#).
26. UK Health Security Agency. Investigation into monkeypox outbreak in England: technical briefing 1, 2022: <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-outbreak-technical-briefings/investigation-into-monkeypox-outbreak-in-england-technical-briefing-1> [Acceso en Abril 2024]
27. WHO. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries, May 2022: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385> [Acceso en Abril 2024]
28. Laurenson-Schafer H, Sklenovská N, Hoxha A, Kerr SM, Ndumbi P, Fitzner J, Almiron M, de Sousa LA, Briand S, Cenciarelli O, Colombe S, Doherty M, Fall IS, García-Calavaro C, Haussig JM, Kato M, Mahamud AR, Morgan OW, Nabeth P, Naiene JD, Navegantes WA, Ogundiran O, Okot C, Pebody R, Matsui T, Ramírez HL, Smallwood C, Tasigchana RFP, Vaughan AM, Williams GS; WHO MPXV Surveillance and Analytics team; Mala PO, Lewis RF, Pavlin BI, le Polain de Waroux O. Description of the first global outbreak of MPXV: an analysis of global surveillance data. Lancet Glob Health. 2023 Jul;11(7):e1012-e1023. doi: [10.1016/S2214-109X\(23\)00198-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00198-5) PMID: 37349031; PMCID: [PMC10281644](#)
29. Wang W, Lun W. Skin manifestation of human monkeypox. J Clin Med 2023 Jan 24(12);3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9918194/> (Accessed April 16, 2024)
30. Orviz E, Negredo A, Ayerdi O, Vázquez A, Muñoz-Gomez A, Monzón S, Clavo P, Zaballós A, Vera M, Sánchez P, Cabello N, Jiménez P, Pérez-García JA, Varona S, Del Romero J, Cuesta I, Delgado-Iribarren A, Torres M, Sagastagoitia I, Palacios G, Estrada V, Sánchez-Seco MP; Grupo Viruela del Simio Madrid CNM/ISCIII/HCSC/Sandoval. Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): Clinical and virological aspects. J Infect. 2022 Oct;85(4):412-417. doi: [10.1016/j.jinf.2022.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.07.005). Epub 2022 Jul 10. PMID: 35830908; PMCID: [PMC9534097](#)

31. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, Gedela K, Scott C, Patel S, Gohil J, Nugent D, Suchak T, Dickinson M, Feeney M, Mora-Peris B, Stegmann K, Plaha K, Davies G, Moore LSP, Mughal N, Asboe D, Boffito M, Jones R, Whitlock G. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Sep;22(9):1321-1328. doi: [10.1016/S1473-3099\(22\)00411-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00411-X). Epub 2022 Jul 1. PMID: 35785793; PMCID: [PMC9534773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9534773/)
32. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, Daunt A, Snell LB, Murphy J, Potter J, Tuudah C, Sundramoorthi R, Abeywickrema M, Pley C, Naidu V, Nebbia G, Aarons E, Botgros A, Douthwaite ST, van Nispen Tot Pannerden C, Winslow H, Brown A, Chilton D, Nori A. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ*. 2022 Jul 28;378:e072410. doi: [10.1136/bmj-2022-072410](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072410). PMID: 35902115; PMCID: [PMC9331915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9331915/)
33. Levitt CV, Tran QK, Hraky H, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. Emergency department approach to monkeypox. *World J Emerg Med*. 2023;14(5):341-348. doi: [10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.098](https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.098). PMID: 37908793; PMCID: [PMC10613789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10613789/)
34. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, Arando M, Arroyo-Andrés J, Calderón-Lozano L, Casañ C, Cabrera JM, Coll P, Descalzo V, Folgueira MD, García-Pérez JN, Gil-Cruz E, González-Rodríguez B, Gutiérrez-Collar C, Hernández-Rodríguez Á, López-Roa P, de Los Ángeles Meléndez M, Montero-Menárguez J, Muñoz-Gallego I, Palencia-Pérez SI, Paredes R, Pérez-Rivilla A, Piñana M, Prat N, Ramirez A, Rivero Á, Rubio-Muñiz CA, Vall M, Acosta-Velásquez KS, Wang A, Galván-Casas C, Marks M, Ortiz-Romero PL, Mitjà O. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):661-669. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)01436-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01436-2). Epub 2022 Aug 8. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: [35952705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35952705/); PMCID: PMC9533900

35. Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, Martín Martínez F, Nieto Juliá A, Sánchez Díaz J, García Marín N, Córdoba Deorador E, Nunziata Forte A, Alonso García M, Humanes Navarro AM, Montero Morales L, Domínguez Rodríguez MJ, Carbajo Ariza M, Díaz García LM, Mata Pariente N, Rumayor Zarzuelo M, Velasco Rodríguez MJ, Aragón Peña A, Rodríguez Baena E, Miguel Benito Á, Pérez Meixeira A, Ordobás Gavín M, Lopaz Pérez MÁ, Arce Arnáez A. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill.* 2022 Jul;27(27):2200471. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471). PMID: 35801519; PMCID: [PMC9264731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9264731/)
36. Bou A, Martínez-Mateo, Mendioroz-Peña J. procediment d'actuació enfront casos d'infecció per la verola del mico (monkeypox). Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2022: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/8237> [Acceso en Abril 2024]
37. Enfermedad por el virus de Marburgo. Organización mundial de la salud. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease#:~:text=La%20enfermedad%20por%20el%20virus%20de%20Marburgo%20se%20detecta%20por,Cercopithecus%20aethiops\)%20importados%20de%20Uganda](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease#:~:text=La%20enfermedad%20por%20el%20virus%20de%20Marburgo%20se%20detecta%20por,Cercopithecus%20aethiops)%20importados%20de%20Uganda) [Acceso en Octubre 2024]
38. Acevedo, María de los Ángeles y Arrivillaga, Jazzmín. Eco-Epidemiología de flebovirus (Bunyaviridae, Phlebovirus) transmitidos por flebótomos (Psychodidae, Phlebotominae). *Bo/ Mal Salud Amb* [online]. 2008, vol.48, n.1 [citado 2025-02-25], pp.3-16. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482008000100001&lng=es&nrm=iso. ISSN 1690-4648
39. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Organización mundial de la salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever> [Acceso en Octubre 2024]

40. Cases of Crimean–Congo haemorrhagic fever infected in the EU/EEA, 2013–present.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever/surveillance/cases-eu-since-2013> [Acceso en Octubre 2024]
41. Enfermedad por el virus del Ébola. Organización mundial de la salud.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> [Acceso en Octubre 2024]
42. Informe de situación y evaluación del riesgo de la fiebre por virus del nilo occidental en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Octubre de 2017. (Consultado en noviembre 2024) disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Evaluacion_de_riesgo-VNO-2017.pdf
43. Infección por el virus del Nilo Occidental. Organización mundial de la salud. Octubre de 2017. (Consultado en noviembre 2024) disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
44. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. (Consultado en noviembre 2024) disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection>.
45. Protocolo de vigilancia y alerta de fiebre del Nilo occidental (West Nile). Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. (Consultado en noviembre 2024) disponible en:
https://www.juntadeandalucia.es/sites/default/files/inline-files/2024/07/PROTOCOLO_de_FIEBRE_DEL_NILO_OCCIDENTAL_WEST_NILES_SVEA2023_0.pdf
46. Meningoencefalitis por virus del Nilo occidental en España. Evaluación rápida de riesgo. Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Octubre 2022. (Consultado en noviembre 2024) disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/meningoencefalitis/docs/20221018_ERR_Nilo_Occidental.pdf

47. Dengue – Situación mundial. Organización mundial de la salud. 21 de diciembre de 2023.
(Consultado en noviembre 2024) disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
48. Adhami J, Reiter P. Introduction and establishment of Aedes (Stegomyia) albopictus skuse (Diptera: Culicidae) in Albania. J Am Mosq Control Assoc. 1998 Sep;14(3):340-3. PMID: 9813831
49. Aedes albopictus - current known distribution: July 2024. European Centre for Disease Prevention and Control. 8 Jul 2024. (Consultado en noviembre 2024) disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-july-2024>
50. Enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes, y revisión del Reglamento Sanitario Internacional. World Health Organization 1995. (WHO, 1995. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/192976/EB97_15_spa.pdf;jsessionid=B343D86A185F80A7E39B3AAAA606CFC1?sequence=1 [Acceso en Octubre2024]
51. Memorias 2023, Institut Català de la Salut, Metropolitana Nord. <https://ics.gencat.cat/web/.content/memories-2023/territorials/metronord/memoria-2023-metronord.pdf> [Acceso en Octubre2024]
52. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de las enfermedades transmitidas por vectores. Gestión Integrada del Vector. Abril 2023. https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/GESTION_INTEGRADA_VECTOR.pdf [Acceso en Octubre2024]
53. Protocolo de actuación frente a casos sospechosos de enfermedad por virus ébola. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Aprobado en Comisión de Salud Pública del 16 de Junio de 2015 (Versión actualizada a 13 de enero de 2020). https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/documentos/Protocolo_actuacion_Ebola.pdf [Acceso en Octubre 2024]

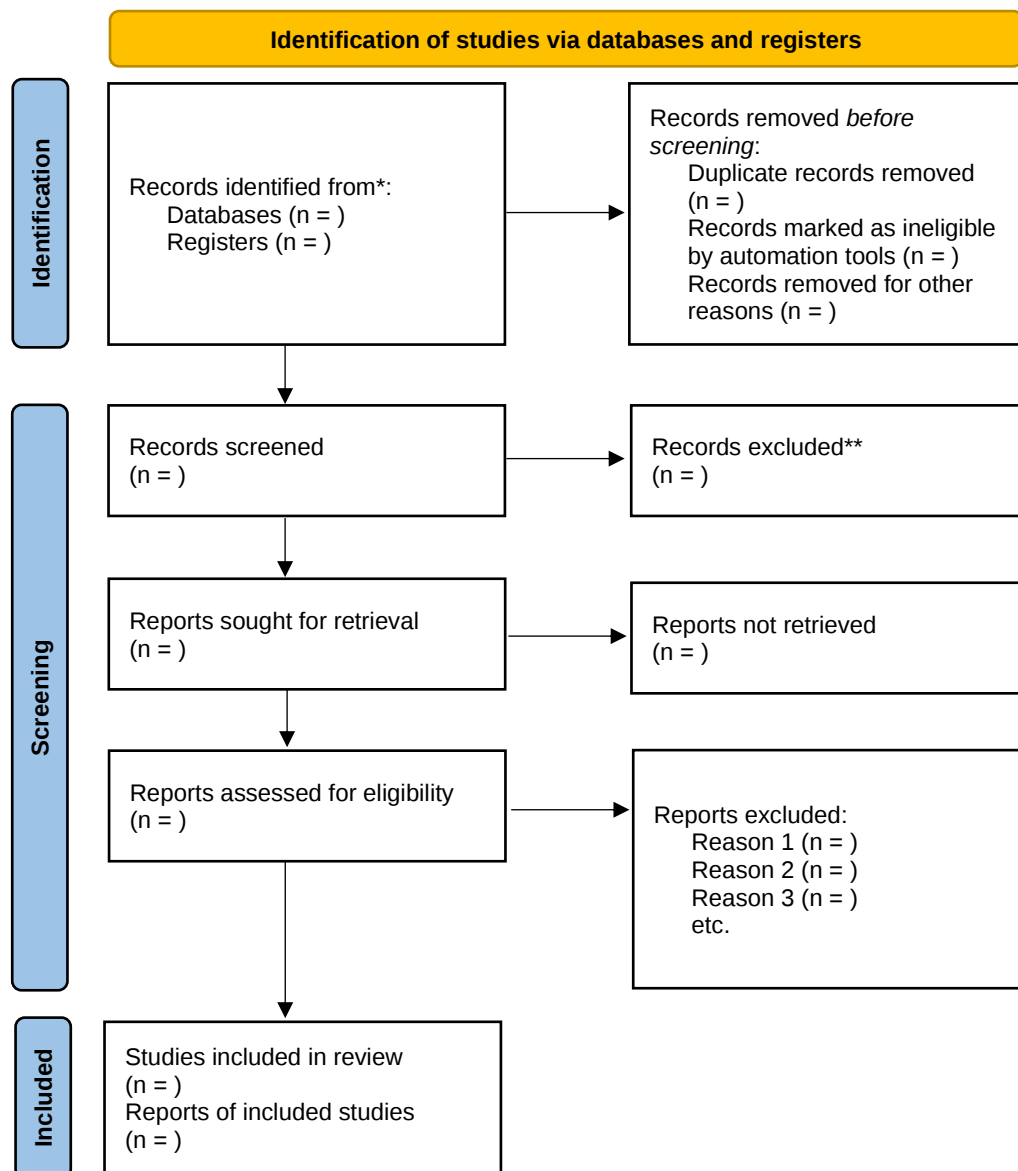
54. Monitoreo de síntomas y control de movimiento para detener la propagación de la enfermedad del Ébola. CDC.
https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/hoja_informativa_investigacion_ebola_102714.html [Acceso en Octubre2024]
55. Meningoencefalitis por virus del Nilo occidental en España. Resumen de la temporada 2023. Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, enero 2024. (Consultado en noviembre 2024) disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/meningoencefalitis/docs/20240118_ERR_Nilo_Occidental_2023.pdf
56. Carrera-Faja L, Cardells J, Pailler-García L, Lizana V, Alfaro-Deval G, Espunyes J, Napp S, Cabezón O. Evidence of Prolonged Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Endemicity by Retrospective Serosurvey, Eastern Spain. Emerg Infect Dis. 2022 May;28(5):1031-1034. doi: [10.3201/eid2805.212335](https://doi.org/10.3201/eid2805.212335). PMID: 35447055; PMCID: [PMC9045418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9045418/)
57. Sánchez-Seco MP, Sierra MJ, Estrada-Peña A, Valcárcel F, Molina R, de Arellano ER, Olmeda AS, San Miguel LG, Jiménez M, Romero LJ, Negredo A; Group for CCHFv Research. Widespread Detection of Multiple Strains of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Spain. Emerg Infect Dis. 2021 Feb;28(2):394-402. doi: [10.3201/eid2802.211308](https://doi.org/10.3201/eid2802.211308). PMID: 35076008; PMCID: [PMC8798670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8798670/)
58. Pradera C. y Estrada-Peña A. Hyalomma lusitanicum (Acari: Ixodidae) como potencial problema de salud pública en el área de Barcelona. Butlletí de la Institució Catalana d'Història Natural, 86 (3): 111-116. 2022 ISSN 2013-3987 (online edition): ISSN: 1133-6889. Disponible en:
<https://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000488/00000053.pdf>

59. Johnson S, Henschke N, Maayan N, Mills I, Buckley BS, Kakourou A, Marshall R. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 5;6(6):CD012713. doi: [10.1002/14651858.CD012713.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012713.pub2). PMID: 29869797; PMCID: [PMC5994605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5994605/)
60. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, Bodur H, Bulut C, Duygu F, Elaldi N, Cicek Senturk G, Ozkurt Z, Yilmaz G, Fletcher TE, Beeching NJ. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Apr;22(4):387.e1-387.e4. doi: [10.1016/j.cmi.2015.11.024](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.024). Epub 2016 Jan 20. PMID: 26806137; PMCID: [PMC5023843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5023843/)
61. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Cervantes-Gonzalez M, Wozniak V, Diallo MH, Diallo BD, Delamou A, Galtier F. Immunogenicity and safety of Ebola virus vaccines in healthy adults: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Oct 3;17(10):3771-3783. doi: [10.1080/21645515.2021.1932214](https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1932214). Epub 2021 Jul 16. PMID: 34270366; PMCID: [PMC8437548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8437548/)
62. Valerio L, Roure Díez S, Benítez R, Fernández-Rivas G, Rivaya B, Expósito C, Saperas C, Salvador F, Clotet B. Vigilancia epidemiológica intensificada de arbovirosis: primer caso de dengue autóctono en Cataluña (España), zona Metropolitana Norte de Barcelona, 2018-2019 [Intensified epidemiological surveillance of arbovirosis: First case of native dengue fever in Catalonia (Spain), Northern Metropolitan Area of Barcelona, 2018-2019]. *Aten Primaria.* 2021 Jan;53(1):73-80. Spanish. doi: [10.1016/j.aprim.2020.07.002](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.07.002). Epub 2020 Oct 24. PMID: 33342482; PMCID: [PMC7752977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7752977/).
63. Nörz D., Tang H.T., Emmerich P., Giersch K., Fischer N., Addo M.M., Aepfelbacher M., Pfefferle S., Lütgehetmann M. Rapid adaptation of established high-throughput molecular testing infrastructure for detection of monkeypox virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2022 Sep;28(9):1765-1769. doi: [10.3201/eid2809.220917](https://doi.org/10.3201/eid2809.220917). Epub 2022 Jul 29. PMID: 35905463; PMCID: [PMC9423910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9423910/)

10.ANEXOS

10.1 Anexo 1. PRISMA Guidelines 2020

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: 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. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

10.2 Anexo 2. Tabla de respuesta según el nivel de riesgo de Dengue, Chikungunya y Zika.

Taula de resposta segons el nivell de risc d'arbovirosis

Nivell de risc	Definició de la situació	Actuacions
0 (cap o negligible)	▪ Clima desfavorable a l'activitat del vector. ▪ Vectors adults absents o inactius. ▪ Cap cas sospitós, probable o confirmat.	▪ Informació a la població. ▪ Informació als viatgers amb destinació a zones endèmiques. ▪ Vigilància epidemiològica passiva en viatgers. ▪ Enquesta epidemiològica i confirmació microbiològica del cas.
1 (remota)	▪ Clima favorable a l'activitat del vector (habitualment, primavera, estiu i tardor). ▪ Vectors adults presents. ▪ Cas importat sospitós, probable o confirmat en fase no virèmica o, si ha passat el període virèmic a Catalunya, han transcorregut més de 45 dies des de la DIS.	Aplicació de les mesures indicades als apartats anteriors, més: ▪ Mesures preventives i de control de vectors. ▪ Campanya de comunicació a la ciutadania, als professionals sanitaris, als ajuntaments i a altres actors implicats sobre l'inici del període d'activitat vectorial i sobre les mesures que cal seguir per a la vigilància i el control de les arbovirosis. ▪ Divulgació de la situació epidemiològica a Catalunya de manera setmanal mitjançant informes setmanals al web de l'ASPCAT.
2 (possible)	▪ Clima favorable a l'activitat del vector (habitualment, primavera, estiu i tardor). ▪ Vectors adults presents. ▪ Cas importat sospitós, probable o confirmat en fase virèmica o que ha passat tot o part del període virèmic a Catalunya.	Aplicació de les mesures indicades als apartats anteriors, més: ▪ Inspecció entomològica ▪ Revisió d'actuacions de control vectorial, si escau, control adulticida. ▪ Valoració del control dels vectors a les àrees privades. ▪ Revisió i adaptació de la vigilància virològica. ▪ Cerca activa de casos simptomàtics entre convivents o companys de viatge. ▪ Comunicar el cas als centres d'atenció primària i hospitalaris públics i privats dels municipis on resideix el cas i on hi ha zones vinculades epidemiològicament amb el cas per detectar casos simptomàtics. ▪ Proveir als casos informació sobre la importància d'evitar les picades de mosquits i evitar-ne la proliferació al seu entorn. ▪ Continuar amb la campanya a la ciutadania sobre les mesures que cal seguir per evitar la transmissió autòctona.

Nivell de risc	Definició de la situació	Actuacions
3 (probable)	▪ Clima favorable a l'activitat del vector (habitualment, primavera, estiu i tardor). ▪ Condicions ambientals òptimes per a la incubació extrínseca i supervivència del vector. ▪ Vectors adults presents. ▪ Mosquit positiu per VDENV, VCHK o VZIK.	Aplicació de les mesures indicades als apartats anteriors, més: ▪ Revisió i ampliació, si escau, de les mesures de control vectorial, en especial les de control adulticida. ▪ Intensificació de la vigilància per detectar casos. ▪ Comunicar que hi ha hagut un mosquit positiu als centres d'atenció primària i hospitalaris públics i privats corresponents a la zona compresa en un radi de 250 metres al voltant del lloc de detecció del mosquit positiu. ▪ Notificar-ho a tots els SVE de Catalunya. ▪ Intensificar, si escau, la campanya de comunicació a la ciutadania de la zona afectada sobre les mesures que cal seguir per evitar la transmissió autòctona.
4 (brot)	▪ Clima favorable a l'activitat del vector (habitualment, primavera, estiu i tardor). ▪ Condicions ambientals òptimes per a la incubació extrínseca i supervivència del vector. ▪ Vectors adults presents. ▪ Un brot autòcton probable o confirmat. ▪ Zona geogràfica delimitada.	Aplicació de les mesures indicades als apartats anteriors, més: ▪ Vigilància activa als convivents amb tests diagnòstics tant en simptomàtics com en asimptomàtics. ▪ Indicar a l'SPRL que busqui casos simptomàtics al lloc de treball del cas. ▪ Detecció de casos simptomàtics entre els veïns i les persones que resideixin a les zones vinculades epidemiològicament amb el cas. ▪ Comunicar que hi ha hagut un brot autòcton probable o confirmat als centres d'atenció primària i hospitalaris públics i privats dels municipis on resideix el cas i on hi ha les zones vinculades epidemiològicament amb el cas, indicant que cal reforçar la vigilància. A Barcelona, s'hi inclouran el centre d'atenció primària corresponent al domicili del cas i els centres limítrofs. ▪ Establir, coordinar i avaluar les actuacions de manera urgent (per part dels diferents agents implicats). ▪ Informar els altres SVE, el BST, l'OCATT i l'SGSAPS. ▪ Valoració de cribratges a la zona de detecció del brot. ▪ Vigilància sindròmica: anàlisi actual i retrospectiva del nombre de pacients visitats per simptomatologia compatible als municipis de les zones vinculades epidemiològicament amb el cas. ▪ A les zones afectades, intensificar la campanya de sensibilització de la població sobre les mesures preventives per evitar la transmissió autòctona. ▪ Informar la població afectada sobre les mesures de control. ▪ Si es detecten dos brots o més en una mateixa àrea, s'intensificaran les mesures indicades anteriorment.

Nivell de risc	Definició de la situació	Actuacions
5 (endèmia/ epidèmia)	▪ Clima favorable a l'activitat del vector (habitualment, primavera, estiu i tardor). ▪ Condicions ambientals òptimes per a la incubació extrínseca i supervivència del vector. ▪ Vectors adults presents. ▪ Múltiples casos autòctons distribuïts en una zona geogràfica àmplia amb una taxa d'atac elevada.	Aplicació de les mesures indicades als apartats anteriors, més: ▪ Alerta i instauració de la vigilància activa als hospitals i a l'atenció primària de tot el territori. ▪ Possibilitat de dur a terme control de viatgers procedents de les zones endèmiques.

10.3 Publicaciones derivadas de la tesis

10.3.1 Artículo trabajo 1

Martínez-Arias A, Valerio L, Roure-Díez S, Fernández-Rivas G, Rivaya B, Pérez-Olmeda MT, Soldevila-Langa L, Parrón I, Clotet-Sala B, Vallès X, Rodrigo C. Zika virus screening during pregnancy: Results and lessons learned from a screening program and a post-delivery follow-up analysis (2016-2022). Birth Defects Res. 2023 Oct 15;115(17):1646-1657. doi: 10.1002/bdr2.2236. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37668290

Zika virus screening during pregnancy: Results and lessons learned from a screening program and a post-delivery follow-up analysis (2016–2022)

Andrés Martínez-Arias¹ | Lluís Valerio² | Sílvia Roure-Díez³ |
Gema Fernández-Rivas⁴ | Belén Rivaya⁴ | Maria T. Pérez-Olmeda⁵ |
Laura Soldevila-Langa³ | Ignasi Parrón⁶ | Bonaventura Clotet-Sala⁷ |
Xavier Vallès⁸ | Carlos Rodrigo⁹

¹Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Emergency Service, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Catalonia, Spain

²Programa de Salut Internacional (PROSICS), Gerència Territorial Metropolitana nord, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Catalonia, Spain

³Programa de Salut Internacional (PROSICS), Infectious Diseases Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Catalonia, Spain

⁴Microbiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

⁵Centro Nacional de Microbiología, Unidad de Serología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁶Barcelonès nord-Maresme Epidemiologic Surveillance and Emergency Response Service, Health Department, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain

⁷Infectious Diseases Area Clinical Direction, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

⁸Programa de Salut Internacional (PROSICS), Institut per a la Recerca en Ciències de la Salut, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

Abstract

Objective: To evaluate a Zika virus screening program applied to asymptomatic exposed pregnant women.

Methodology: Analysis of data generated by a screening program. We included socio-demographic data, ultrasounds, and serological results (IgM, IgG, and Plaque Reduction Neutralization Test; PRNT) from asymptomatic pregnant women exposed to Zika virus enrolled in the screening program between 2016 to 2019.

Results: We included 406 asymptomatic ZIKV-exposed pregnant women who gave 400 full-term new-borns. The median age was 30 years (IQR = 25–34), which was lower (29 years; IQR = 24–34) among women of non-EU migrant origin (76.4% of the sample). Migrant women tended to delay the first pre-natal consultation compared to EU origin women ($p = .003$). Overall, 83.2% ($N = 328$) of participants had ZIKV low risk serological profile (IgM–/IgG– or IgM–/IgG+ and PRNT–), 3.0% ($N = 12$) showed high risk of recent ZIKV infection (IgM+ or PRNT+) and 13.7% ($N = 54$) had indeterminate results. A fetal malformation was identified in 29 children (9.3%). Fetal malformation was associated with a ZIKV high risk serological profile [24 out of the 246 (1.6%) with low risk profile and 3 out of the 12 with at high risk profile (25.0%; $p = .02$)]. Four newborns with high risk profile had a positive ZIKV-PCR test, which included two cases with microcephaly. No association was observed between maternal exposure to ZIKV infection and developmental abnormalities during the post-natal period follow-up.

Conclusions: The ZIKV-screening program had considerable costs and yielded a high rate of indeterminate results among asymptomatic pregnant women. Considering the poor value for decision-making of the results, efforts should focus on providing early access to routine maternity care, especially to migrant women. A simpler screening protocol might consider an initial ZIKV-PCR or IgM determination and subsequent referral to a fetal medicine

⁹Pediatrics Area Clinical Direction,
Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol, Institut Català de la Salut,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Badalona, Catalonia, Spain

Correspondence

Lluís Valerio, Institut Català de la Salut
Gerència Territorial Metropolitana Nord,
Badalona, Barcelona, Spain.
Email: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat

specialist in those women with a positive result and/or whom ultrasound examination has revealed fetal abnormalities (10% of total women in our study sample).

KEYWORDS

flavivirus, pregnancy, screening, vertical transmission, Zika

1 | BACKGROUND

Zika virus (ZIKV) is a single-stranded RNA virus that belongs to the *Flaviviridae* family. Flaviviruses include well-known mosquito-borne pathogens of Public Health concern such as Dengue, Yellow Fever, Japanese encephalitis, or West Nile virus (Pierson & Diamond, 2020; Song et al., 2017). ZIKV was considered a minor concern until 2015 when the Pan-American Health Organization (PAHO) raised the alarm bells when an extensive outbreak in the North-Eastern Brazil was followed by an unexpected incidence of newborns with microcephaly (de Araújo et al., 2018). ZIKV-RNA was then identified from the brain tissue of fetuses exhibiting microcephaly proving the causal relationship between ZIKV exposure during pregnancy and fetal brain damage (Azevedo et al., 2018). In spite of this, there is no clear correlation between the intensity of ZIKV infection symptoms among exposed pregnant women and the risk of fetal microcephaly. Cases of newborns with microcephaly whose mothers were asymptomatic or experienced only mild infections are not rare (Kozak et al., 2020; Sornjai et al., 2018; Wilson et al., 2017). Consequently, serology-based screening programs for pregnant women exposed to ZIKV based on IgM/IgG serology have been implemented in most of the European Union countries, irrespective of the presence of symptoms (Agència de Salut Pública de Catalunya, 2015; Ministry of Health from Spain, 2016). However, ZIKV serology has important limitations. An inconclusive IgM-/IgG+ pattern is commonly observed among pregnant women, either because of cross-reactivity with pre-existing exposure to other *Flaviviridae* or to previous vaccination against Yellow Fever (Lee et al., 2018; Priyamvada et al., 2017; van Meer et al., 2017; Watanabe et al., 2019). These limitations can be overcome by means of complementary testing with the Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT), a test able to discriminate between other *Flaviviridae* cross-reactions and truly ZIKV-positive serology. PRNT is, however, a time-consuming, costly, and complex procedure whose interpretation requires a high level of expertise (Calisher et al., 1989; Panamerican Health

Organization, 2016; Rabe et al., 2016). There are narrow options once a ZIKV infection or a ZIKV-associated fetal abnormality has been detected (Sharma et al., 2020). The question is whether a serology-based screening program fits the required goals of surveillance, control, and prevention of ZIKV infection among pregnant women. Our objective is to answer this question through the analytical evaluation of data generated during the deployment of a ZIKV screening program over 2016–2019 in Spain, focusing on exposed asymptomatic pregnant women.

2 | METHODS

2.1 | Study setting

The study area comprised the northern crown of the greater metropolitan area of Barcelona, Spain, with 2,216,000 inhabitants and a stable proportion of non-EU immigrants ranging from 15.8% (2016) to 15.3% (2019). A substantial number of them were from countries regarded as ZIKV-endemic in Asia (3.6%), South America (5.7%), and sub-Saharan Africa (2.7%). Overall, around 61,000 births were recorded in the study area between 2016 and 2019 (IDESCAT, 2020). Health services and screening programs, including standard maternity and neonatal care provision, are publicly accessible and free of charges.

2.2 | Study design

Data was generated during the implementation and roll-out of Catalonia's Congenital ZIKV Screening Program (Ministry of Health from Spain, 2016) that took place from January 2016 to April 2019, funded by the Catalan Health System public insurer (Catsalut), then universally accessible and free of charges both for women attending public or private facilities. The program consisted of offering a ZIKV IgM/IgG serological test to pregnant women who had been exposed to the virus. Exposure to ZIKV was defined as any woman arriving pregnant in the EU from a ZIKV-endemic area as determined by

the European Center for Diseases Prevention and Control (European Center for Diseases Prevention and Control, 2020) within 2 months following conception, a period which was enlarged to 2 months if the trip was done with the male sexual partner. Upon first attendance by the maternity services and within the framework of routine maternity and pregnancy care, ZIKV-exposed asymptomatic pregnant women were informed about the risks of ZIKV infection, and ZIKV screening was offered to those who accepted it. The screening protocol consisted of IgM and IgG determination followed by a Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) if the results were inconclusive (i.e. IgM–/IgG+). Women who were suspicious of symptomatic ZIKV infection at the time of screening were excluded from the analysis. The ZIKV-PCR test was performed in newborns at the initiative of a health professional in those who had a recent infection, with abnormal ultrasound examination result or following voluntary abortion. Besides socio-demographic data, the two main study variables were serologic profile (IgM, IgG, and PRNT results) and the presence of fetal abnormalities determined by ultrasound examination. As complementary data, given that ZIKV fetal infection can go unnoticed at birth but subsequently produce alterations and delays in child's normal psychomotor development (Marbán-Castro, Goncé, Fumadó, Romero-Acevedo, & Bardají, 2021), we also collected data from clinical records about post-natal abnormalities of children born from women included in the study, up to the age of 3 years-old.

2.3 | Laboratory testing

Blood samples were collected during the first trimester of pregnancy, if possible at the moment of the first prenatal visit. Serologic samples were tested at a single centralized laboratory (Microbiology Service, *Hospital Universitari Germans Trias*, Badalona; Spain) using the ELISA[®] ZIKV test (Euroimmun, Germany) following manufacturer instructions (Huzly et al., 2016). Samples with criteria for PRNT-neutralization tests were sent to the National Microbiology Laboratory's Serology Unit (*Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III*, Majadahonda; Spain). The PRNT laboratory procedures have been described in detail elsewhere (Maeda & Maeda, 2013).

2.4 | Serology output definitions and follow-up of high-risk pregnant women

Based on the serological results, participating women were classified into three categories: (a) *Low risk of recent ZIKV infection*, (IgM–/IgG–); (b) *High risk of*

recent ZIKV infection, (IgM+/IgG–) or; (c) *Inconclusive* screening results (probable former ZIKV infection or false cross-reaction, IgM–/IgG+ or IgM indeterminate/IgG– or IgM–/ IgG indeterminate). Women with inconclusive results were subject to PRNT neutralization test and reassessed as follows: (a) low-risk (past infection or cross-reaction), IgG+ and *negative* PRNT; (b) high-risk, IgG+ and *positive* PRNT. Women at high risk of ZIKV congenital infection and/or with ultrasound abnormalities were referred to the Fetal Health Unit (*Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona*) for follow-up (Driggers et al., 2016), for serial neurosonograms, fetal magnetic resonance imaging (MRI), and amniocentesis if needed.

The screening process included further standard serology of common vertically transmitted infections, which may lead to central nervous system damage (syphilis, toxoplasmosis, rubella, and Chagas diseases among women coming from Chagas endemic countries). A newborn was regarded as ZIKV-infected when a specific ZIKV-PCR test of the serum, urine, or cerebrospinal fluid resulted positive.

2.5 | Ultrasound examination output definitions

Participating women underwent ultrasound examination as per protocol in Spain, at the 11th and 14th weeks of pregnancy and between the 30th and 35th week of pregnancy. Primarily ZIKV-attributable abnormalities were fetus microcephaly, defined as fetal head circumference measuring less than the fifth percentile by gestational age (Generalitat de Catalunya, 2010). However, we considered other central nervous abnormalities accessible on ultrasonography and potentially attributable to ZIKV (such as small fetal biparietal diameter, brain asymmetry, and facial abnormalities) (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, n.d.). A fetal abnormality was considered ZIKV-associated if the mother showed proof of recent ZIKV infection and after exclusion of alternative causes (other vertically transmitted infections, genetic syndromes, or exposure to toxic agents or drugs).

2.6 | Newborn children follow-up outputs

Children were followed up prospectively using clinical records from the clinical electronic records. This includes physical and psychomotor development items included in the “Healthy Children Program”. This program was developed by the Ministry of Health in Spain and it is based on the Program of Preventive Activities at the

TABLE 1 Psycho-motor examinations and tests (summary) included in the Healthy Children Program.

0/30 days	2 m	4 m	6 m	8 m	12/15 m	2 years
Cranial perimeter (CP)	CP		CP		CP	
Visual tracking						
Sensorial exam						
Muscle tone						
DTR						
	Photomotor reflex					
		Sociability		Sociability	Sociability	Sociability
		Manipulation			Manipulation	Manipulation
		Postural exam			Postural exam	Postural exam
				Ewing test		
					Hirschberg test	

Pediatric Age and based on Bayley III scales. This program applied to all infants and children attended in public or private health premises up to the age of 3 years-old. Outcomes of interest included behavioral disorders, neurologic and neuro-muscular impairment, delay in the development of speaking, and autism spectrum disorder-related signs (see Table 1) (Generalitat de Catalunya, 2010).

Moreover, complementary information on the psychological aspects of the children was obtained through telephone interviews with participating women. Those interviews consisted of three categorical (yes/no) items corresponding with the language, physical and social areas, respectively: (a) mother/doctor/nursery have noticed any delay in speech? (b) (idem) any delay of walking? and (c) (idem) any behavioral/sociability disorder?

2.7 | Data collection and statistical analysis

Clinical and socio-demographic data about participating women, including age, migrant status, country of exposure, and previous Yellow Fever vaccination, were collected from the electronic clinical records of the screening program. Variables were described as proportions and 95% Confidence Interval (CI) for qualitative data and as median and Interquartile Ranges (IQR) for continuous variables. For the bivariate analysis, we used the Chi-square test to compare qualitative variables and the student *t*-test for continuous variables or their non-parametric counterparts when necessary (Fisher and Wilcoxon test, respectively). Statistical significance was set at $p \leq .05$. Statistical analysis was performed using the Stata 14.0 software package.

2.8 | Ethical issues

The study was approved by the ethics board of the *German Trias University Hospital* (CEI code: PI-19-166). All data were anonymized and researchers had no access to information that would identify participants personally. Other suspected endemic infections from participants' countries of origin were assessed, screened, and addressed according to local standards (i.e. Dengue or other flaviviruses infections) if needed.

3 | RESULTS

3.1 | Participant sample description

A total of 408 pregnant women exposed to ZIKV were assessed during the study period. Of these, two were symptomatic at the time of screening, subsequently tested positive for blood ZIKV-PCR and removed from the study. The median age of the 406 women included was 30 years (range 15–46, IQR = 25–34). The 310 (76.4%) participants of non-EU immigrant origin tended to be younger (median 29.0 years versus 30.5 years for all other participants; $p = .04$). The most frequently reported geographic area of exposure among those for whom this data was available ($N = 196$) was Central and South America ($N = 173$; 88.3%). Three hundred ninety-nine of the 406 women reached full-term pregnancy, giving birth to 400 living newborns, including a pair of twins. There were 4 (1.0%) voluntary pregnancy terminations and 3 (0.7%) fetal deaths. Table 2 summarizes the clinical and epidemiological data of the study sample.

TABLE 2 Description of the study sample and serological results, broken down by participants' area of origin.

Variable	N ^a	Total		Immigrant (N = 310;76.4%)		EU-natives (N = 96; 23.6%)		p
		n	%	n	%	n	%	
Age in years (median, IQR)	406	30	(25–34)	29	(24–34)	30.5	(27.3–34)	.04
Pregnancy period at screening	406							
First trimester		238	58.6	169	54.5	69	71.9	
2nd–3rd trimester		168	41.4	141	45.5	27	28.1	.003
Region of exposure	196							
Central and South America		173	88.3	152	49.0	21	21.9	<.00
Sub-Saharan Africa		7	3.6	7	2.3	0	0.0	1
Asia		16	8.2	12	3.9	4	4.2	
Previous yellow fever vaccination	310	29	8.4	26	10.2	3	3.3	.05
Previous symptoms	112	16	14.3	13	13.3	3	21.4	.4
ZIKV infection risk	394							
High risk ZIKV infection		12	3.0	10	3.3	2	2.1	.7
Low risk ZIKV infection		328	83.2	240	80.0	88	93.6	.6
Indeterminate		54	13.7	50	16.7	4	4.3	.002
Serologic profile	406							
IgM–/IgG–		183	45.1	127	41.0	56	58.3	.003
IgM+/IgG– or +		2	0.5	2	0.7	0	0.0	.7
IgM–/IgG+		214	52.7	175	56.5	39	40.6	.007
IgM ind. or IgG ind.		7	1.7	6	1.9	1	1.0	.6
PRNT positive	209	10	4.8	8	4.7	2	5.3	.6

^aNumber of individuals with data available.

3.2 | Serological results

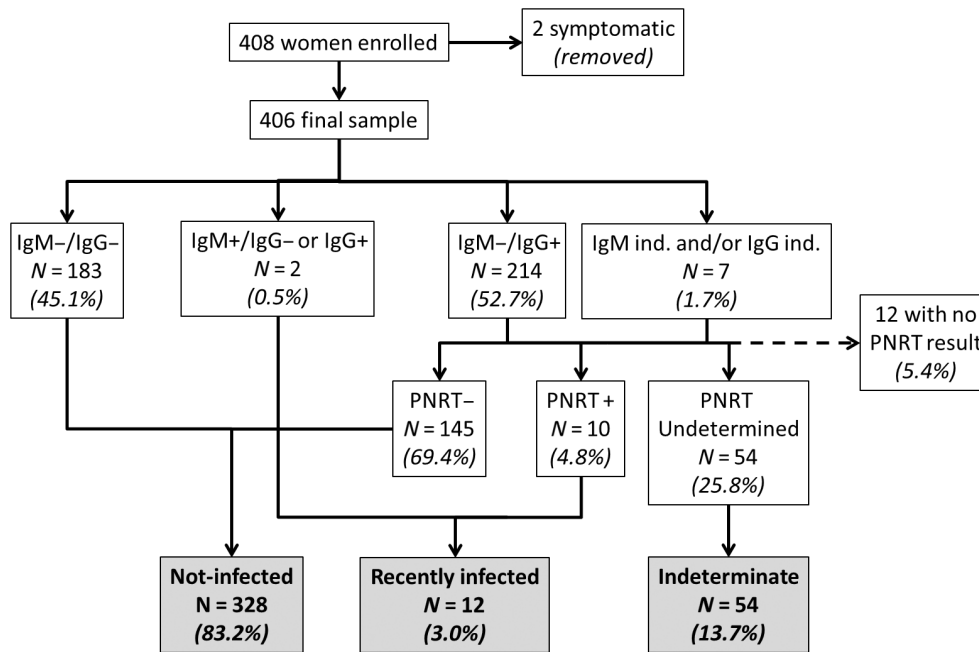
Serological profile (IgM and IgG determination) was available for all individuals enrolled ($N = 406$). Three-hundred twenty-eight (83.2%) were of low risk of infection, 12 with a high risk of infection (prevalence of 2.9%, including two women with an IgM+ test), and 54 (13.7%) with indeterminate risk profile. The IgM–/IgG+ profile was statistically associated with being of immigrant origin ($p = .007$). PRNTs were performed on 209 (94.6%) of the women who met eligibility criteria ($N = 221$). Figure 1 shows the overall results of the screening process including the PRNT test, from which, 10 (4.8%) were positive, 145 (69.4%) negative, and 54 (25.8%) indeterminate. The outcomes of the 12 children/fetuses from high-risk women are displayed in Table 3. Among them, 1 fetus and 2 newborns were tested with a positive result for ZIKV-PCR. Two of the 4 cases of congenital ZIKV infection had a high-risk mother (IgM+), one had a positive PRNT with a previous indeterminate PRNT assay, and one had an indeterminate PRNT result (see Table 3). There was no association between referred symptoms compatible

with ZIKV infection prior to the screening and proven recent ZIKV infection ($p = .3$).

3.3 | Ultrasound results and post-delivery follow-up

Results from pregnancy ultrasound examinations were available for 317 (78.1%) of the women enrolled. Some abnormality was determined in 29 (9.1%) fetuses. Three of them were from the 12 with a high risk of recent infection (25.0%), and 26 were from low-risk women (1.7%; $p = .02$). The three fetuses with maternal high risk of ZIKV infection and ultrasound abnormality consisted of two cases with microcephaly (both of whose ZIKV-PCR tests were positive and underwent voluntary abortion), and one case with hydronephrosis (with ZIKV-PCR test not available; see Table 3). The 26 cases with low ZIKV risk had non-ZIKV-related abnormalities. The two remaining cases with ZIKV-PCR test positive had normal ultrasound examination.

The final number of women with referral criteria (those with ZIKV infection high-risk and/or with some

FIGURE 1 Serological and
PRNT testing flow chart.TABLE 3 Ultrasound and neurologic post-natal abnormalities in asymptomatic pregnant women with serologic profile compatible with recent ZIKV infection: (a) IgM+ OR and (b) IgM-/IgG+/PRNT+ ($n = 12$).

No.	ZIKV-IgM Maternal serum	ZIKV-IgG Maternal serum	PRNT maternal serum	Congenital Zika infection ^c	Ultrasound	Post-natal neurologic development
1 ^a	+	+	ND	Yes	Microcephaly	VA
2	—	+	ND	Yes	Normal	Not available
3	—	+	+	No	Normal	Normal
4	—	+	+	No	Normal	Normal
5	—	+	+	No	Normal	Normal
6	—	+	+	No	Normal	Normal
7	—	+	Indetermined	Yes	Normal	Normal
8	—	+	+	No	Normal	Normal
9	—	+	+	No	Hydronephrosis	Normal
10	—	+	+	No	Normal	Not available
11	—	+	+	No	Normal	Normal
12 ^b	—	+	+	Yes	Microcephaly	VA

^aUltrasonography findings: microcephaly, thinned *corpus callosum* and brain atrophy with parenchymal calcifications.^bNA.^cPresence of fetal ZIK— IgM or PCR POSITIVE.

ultrasound abnormality) to a fetal medicine specialist was of 40 (10%).

Three hundred and fifty-nine of the 400 newborns (79.0%) were followed up to the age of three years-old. Up to 15 (4.7%) had a record of developmental abnormalities, mostly minor psycho-behavioral disorders; being delays in speech development the most frequent (10 out of 15 = 66%). No association was observed between maternal exposure to ZIKV infection (excluding the two

cases with microcephaly) and any development abnormality during the follow-up period. Furthermore, the two congenitally ZIKV-infected cases with normal ultrasound results showed normal psychomotor development up to the age of three.

A summary of the children with abnormalities whether in ultrasound examinations or in the subsequent follow-up (excluding high-risk mothers) is displayed in Table 4.

TABLE 4 Ultrasound and neurologic post-natal abnormalities in low-risk ZIKV pregnant women.

ZIKV high risk	ZIVV-IgM maternal serum	ZIKV-IgG maternal serum	PRNT maternal serum	Ultrasound	Post-natal neurologic development
No	–	–	Not applicable	Growth retardation	Normal
No	–	–	Not applicable	Growth retardation	Normal
No	–	–	Not applicable	Ventricular rhabdomyoma	Normal
No	–	–	Not applicable	Suspected trisomy 21	Psycho-motor retardation
No	–	–	Not applicable	Fetal death (28 weeks)	–
No	–	–	Not applicable	Persistent <i>foramen oval</i>	Normal
No	–	–	Not applicable	Weight retardation	Normal
No	–	–	Not applicable	<i>Cisterna Magna</i> oversize	Normal
No	–	–	Not applicable	Single umbilical arteria	Normal
No	–	–	Not applicable	Fetal death (18 weeks)	0
No	–	–	Not applicable	Congenital toxoplasmosis	VPT
No	–	–	Not applicable	Pulmonary valve stenosis	Normal
No	–	–	Not applicable	Normal	Psycho-motor retardation
No	–	–	Not applicable	0	Speech retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Speech retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Speech retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Speech retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Learning delay
No	–	–	Not applicable	Microcephaly	Normal
No	–	–	Not applicable	Normal	Speech retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Psycho-motor retardation
No	–	–	Not applicable	Normal	Neuromuscular disease
No	–	–	Not applicable	Normal	Autism
No	–	+	–	Congenital toxoplasmosis	VPT
No	–	+	–	Ventricular rhabdomyoma	Normal
No	–	+	–	Suspected trisomy	Normal
No	–	+	–	Suspected trisomy 21	Not available
No	–	+	–	Microcephaly	Normal
No	–	+	–	Pelvic ectasia	Normal
No	–	+	–	Cryptorquidism	Normal
No	–	+	–	Interventricular communication	Normal
No	–	+	–	Growth retardation	Normal
No	–	+	–	Weight retardation	Normal
No	–	+	–	Fetal death (≥ 7 w)	Not available
No	–	+	–	Suspected <i>situs inversus</i>	Normal

(Continues)

TABLE 4 (Continued)

ZIKV high risk	ZIVV-IgM maternal serum	ZIKV-IgG maternal serum	PRNT maternal serum	Ultrasound	Post-natal neurologic development
No	–	+	–	Normal	Speech retardation
No	–	+	–	Normal	Speech retardation
No	–	+	–	Cryptorchidism	Normal
No	–	+	Undetermined	Cardiac ventriculomegaly	Normal
No	–	+	Undetermined	Microcephaly	Normal
No	–	+	Undetermined	Normal	Speech retardation
No	–	+	Undetermined	Normal	Speech retardation
No	–	+	Undetermined	Weight retardation	Normal
No	–	+	Lost sample	Fetal death (18w)	–
No	–	+	Lost sample	Normal	Normal

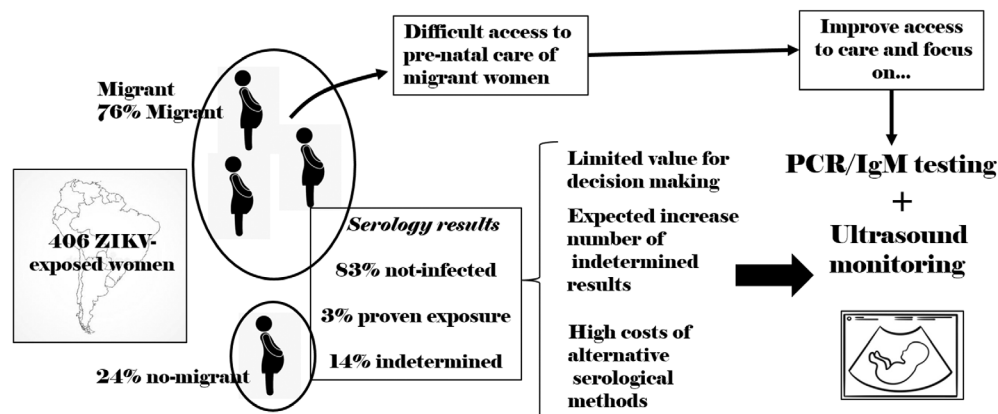
4 | DISCUSSION

The prevalence of ZIKV-confirmed infection among exposed pregnant women lies within results reported in previously published articles in Spain, which range between 2.1% to 4.0% (Bernabéu et al., n.d.; Leão et al., 2020). The observed rate of 33% of congenital ZIKV transmission is similar, as well, to a previously published meta-analysis (28%) (Ades et al., 2021). However, it should be noted that most of these results—based in EU countries—were carried out in the frame of research studies with out-of-protocol procedures, and some of them were not specifically focused on migrant pregnant women (Leão et al., 2020). Therefore, our study might raise a wider interest since it is based on the analysis of data generated during a Public Health intervention in a non-endemic country. This allows us to develop evidence-based recommendations for future similar programs considering the different constraints observed under real-world conditions. With this in mind, during the screening process, we found a significant number of inconclusive results ($N = 54$ or 13.7%; see Figure 1), and the serological screening process as it now stands showed important limitations. As pointed out by Ribeiro et al (Marbán-Castro, Goncé, Fumadó, Martínez, et al., 2021) the considerable overall process slowness and PRNT outputs subjectivity coupled with its limited accuracy and the poor contribution to the decision-making process raises the question as to whether this algorithm (combining serology and PRNT) gives any benefit from the patients' perspective. Furthermore, the expected increase number of IgM–/IgG+ serology results due to cross-reactivity with emerging *Flaviviridae* species would in turn rise the rate of indeterminate results at initial screening (and will lead to scale the use of additional

PRNT tests). This is the case of migrant women who are associated with an IgM–/IgG+ profile, possibly due to previous flavivirus—mainly Dengue—exposure. This might result in a higher rate of indeterminate results after the PRNT test, which accounts for 13.7% of our study sample. The value and interpretation of serology tests would be seriously hampered (higher numbers of false positives results). Accordingly, women living in endemic countries with indeterminate risk of infection (low-risk serological profile) should be considered as a high risk in the context of a new ZIKV outbreak, and require advanced examinations without any further consideration (Buekens et al., 2016; Ribeiro et al., 2020; Sulleiro et al., 2019). The introduction of highly specific techniques like the Single-Round Infectious Particles SRIPs assay for multiple *Flaviviridae* or the Reported Virus Neutralization test may overcome these limitations, but their costs are even higher (Javanian et al., 2018; Kikuti et al., 2018; Rönnberg et al., 2017).

Besides the utility of this testing algorithm may have to detect women at high risk of ZIKV infection, once a serious congenital disorder like microcephaly in a fetus has been identified there is little room for intervention beyond voluntary interruption of the pregnancy (at least under local Spanish law) (Venceslau et al., 2020). Therefore, from a patient-centered perspective, ZIKV serological assay results may be of slight utility in a non-endemic country with universal coverage of monitoring of the pregnancy, which includes routine ultrasound examinations in the first, second, and third trimesters of pregnancy. It is important to note that immigrant women in our study sample tend to make their appointment for screening later than autochthonous women. Nearly half of them (45.5%) waited until the second or third trimester. This is according to the fact that migrant women in EU

FIGURE 2 Graphical abstract of the ZIKV-screening program analysis.



countries tend to access maternity care relatively late in their pregnancy (Ngwe Tun et al., 2020; Shen et al., 2021). Consequently, to overcome the socio-cultural and administrative barriers that preclude, this access should be the first action to put in place (i.e., awareness-raising and catch-up activities). This would not only ensure that ZIKV-exposed pregnant women are identified at an early stage but would also improve the general well-being of pregnant migrant women and their newborns.

It could be argued that it is important to establish these serological screening programs for epidemiological surveillance purposes. In our opinion, epidemiological surveillance might be based on more comprehensive designs (general population-based, blood donors, vector surveillance, etc.). The focus of ZIKV screening during pregnancy should be put on the detection of fetal infection. Based on the limited value of serology-based screening and the fact that prolonged maternal viremia is associated with high risk of congenital ZIKV infection (Driggers et al., 2016), we propose to consider blood and/or urine PCR as the core initial testing test to be performed on all at-risk women (Boerleider et al., 2015; Kikuti et al., 2018; Ngwe Tun et al., 2020; Rönnberg et al., 2017; Rowe et al., 2008; Shen et al., 2021; Venceslau et al., 2020). Altogether, including improved access to prenatal care for migrant women would increase the utility of the screening program in terms of early diagnosis of fetal abnormalities and closer follow-up of women at high risk (Figure 2).

The study was not designed to determine the association or causal relationship between ZIKV exposure and congenital disorders, which have already been well established (Adebanjo et al., 2017). Otherwise the prevalence of abnormalities detected by ultrasound or during follow-up should be regarded as inconclusive given the low number of children from high-risk mothers. Therefore, we cannot make ready comparisons with the observed rate of developmental abnormalities observed in previous cohort studies of 31.5% (Nielsen-Saines et al., 2019) and

40% (Hcini et al., 2021). The high prevalence of developmental abnormalities, mainly language disorders, could be confounded by the socio-economic characteristics of the cohort. Note that although the total proportion of fetal malformations (7.3%) seen here was above the usual average (Driggers et al., 2016), the prevalence of neurological malformations (3.2%) and psycho-motor retardation (4.6%) do not differ significantly from the rates described in Spain (Viens et al., 2020). Our high proportion of overall fetal malformations could be explained by the non-restrictive definition applied which may have led to an overestimation. However, during the screening program, two cases of ZIKV-associated microcephaly were detected in 12 women with confirmed recent infection. This highlights the potentially high impact of ZIKV infection on pregnant women and their children, the importance of which cannot be overemphasized (Lebov et al., 2018; Ramos Sánchez et al., 1991).

As a main limitation, we should underline the missing data of some outputs, especially ultrasound examination results, some PRNT results, and post-delivery follow-up data for 41 participants (10.3% of exposed children), which may bias our findings. We should note the limited value of psycho-developmental data, which was obtained retrospectively and using a simple qualitative approach (normal vs. abnormal). Finally, PCR test on newborns of fetuses was only performed upon the provider criteria and only 3 up to 12 exposed newborns/fetuses were tested and had a confirmed ZIKV infection (Adhikari et al., 2017; Chen et al., 2018).

5 | CONCLUSIONS

Screening programs for ZIKV among exposed pregnant women should focus primarily on individual-level benefits. In non-endemic countries, we suggest the use of a simpler ZIKV screening procedure consisting of initial ZIKV-IgM or blood/urine ZIKV-PCR determination.

Prompt referral to a fetal medicine specialist should be warranted for all women with a positive test (IgM or PCR), and especially those with antecedents of ZIKV-compatible symptoms and/or abnormal echography. Access to routine pre-maternal care should be reinforced, especially for migrant women. We have no evidence that children exposed to ZIKV infection during pregnancy have more neurologic development abnormalities than the average population up to the age of three. Adequate support should be provided to caregivers and infants born with ZIKV-related abnormalities.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all North Metropolitan Area midwives for their generous cooperation with this project.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data—after encryption—derive from the information contained in the clinical histories of the study subjects and are available upon request and approval to the Ethics Committee of the Barcelona' Northern Metropolitan Health Area (etica.germanstrias@gencat.cat).

REFERENCES

- Adebanjo, T., Godfred-Cato, S., Viens, L., Fischer, M., Staples, J. E., Kuhnert-Tallman, W., Walke, H., Oduyebo, T., Polen, K., Peacock, G., Meaney-Delman, D., Honein, M. A., Rasmussen, S. A., Moore, C. A., Alleyne, E. O., Badell, M., Bale, J. F., Jr., Barfield, W. D., Beigi, R., ... Zahn, C. M. (2017). Update: Interim guidance for the diagnosis, evaluation, and Management of Infants with possible congenital zika virus infection—United States, October 2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(41), 1089–1099. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6641a1>
- Ades, A. E., Soriano-Arandes, A., Alarcon, A., Bonfante, F., Thorne, C., Peckham, C. S., & Gianquinto, A. (2021). Vertical transmission of zika virus and its outcomes: A Bayesian synthesis of prospective studies. *The Lancet Infectious Diseases*, 21, 537–545. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30432-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30432-1)
- Adhikari, E. H., Nelson, D. B., Johnson, K. A., Jacobs, S., Rogers, V. L., Roberts, S. W., Sexton, T., McIntire, D. D., & Casey, B. M. (2017). Infant outcomes among women with zika virus infection during pregnancy: Results of a large prenatal zika screening program. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216, 292.e1–292.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.018>
- Agència de Salut Pública de Catalunya. (2015). Protocol for the surveillance and control of arboviral infections transmitted by mosquitoes in Catalonia. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Professionals/Vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/protocol_arbovirosis_eng.pdf [accessed October 2022]
- Azevedo, R. S. S., Araujo, M. T., Oliveira, C. S., Filho, A. J. M., Nunes, B. T. D., Henriques, D. F., Silva, E. V. P., Carvalho, V. L., Chiang, J. O., Martins, L. C., Vasconcelos, B. C. B., Sousa, J. R., Araujo, F. M. C., Ribeiro, E. M., Castro, A. R. P., de Queiroz, M. G. L., Verotti, M. P., Nunes, M. R. T., Cruz, A. C. R., ... Vasconcelos, P. F. C. (2018). Zika virus epidemic in Brazil. II. Post-mortem analyses of neonates with microcephaly, stillbirths, and miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, 7, 496. <https://doi.org/10.3390/jcm7120496>
- Bernabéu, R., Rodó, C., Antolín, E., León, J., Lizarraga, S., & Carreras, E. Procedimiento de manejo de la infección por virus zika durante el embarazo y en recién nacidos. Soc Española Ginecol 2017. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/procedimiento_manejo_conjunto_zika.pdf [Accessed May 2023]
- Boerleider, A. W., Manniën, J., van Stenus, C. M., Wiegers, T. A., Feijen-de Jong, E. I., Spelten, E. R., & Devillé, W. L. J. M. (2015). Explanatory factors for first and second-generation non-western women's inadequate prenatal care utilisation: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15, 98. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0528-x>
- Buekens, P., Alger, J., Althabe, F., Bergel, E., Berrueta, A. M., Bustillo, C., Cafferata, M. L., Harville, E., Rosales, K., Wesson, D. M., Zuniga, C., & ZIPH Working Group. (2016). Zika virus infection in pregnant women in Honduras: Study protocol. *Reproductive Health*, 13, 82. <https://doi.org/10.1186/s12978-016-0200-6>
- Calisher, C. H., Karabatsos, N., Dalrymple, J. M., Shope, R. E., Porterfield, J. S., Westaway, E. G., & Brandt, W. E. (1989). Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *The Journal of General Virology*, 70(Pt 1), 37–43. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-70-1-37>
- Chen, S., Xu, Q., Buchenberger, J., Bagavathi, A., Fair, G., Shaikh, S., & Krishnan, S. (2018). Dynamics of health agency response and public engagement in public health emergency: A case study of CDC tweeting patterns during the 2016 zika epidemic. *JMIR Public Health and Surveillance*, 4, e10827. <https://doi.org/10.2196/10827>
- de Araújo, T. V. B., Ximenes, R. A. A., Miranda-Filho, D. B., Souza, W. V., Montarroyos, U. R., de Melo, A. P. L., Valongueiro, S., de Albuquerque, M. F. P. M., Braga, C., Filho, S. P. B., Cordeiro, M. T., Vazquez, E., Cruz, D. C. S., Henriques, C. M. P., Bezerra, L. C. A., Castanha, P. M. S., Dhalia, R., Marques-Júnior, E. T. A., Martelli, C. M. T., ... Felix Oliveira, V. (2018). Association between microcephaly, zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18, 328–336. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30727-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30727-2)
- Driggers, R. V., Ho, C. Y., Korhonen, E. M., Kuivanen, S., Jääskeläinen, A. J., Smura, T., Rosenberg, A., Hill, D. A., DeBiasi, R. L., Vezina, G., Timofeev, J., Rodriguez, F. J., Levantov, L., Razak, J., Iyengar, P., Hennenfent, A., Kennedy, R., Lanciotti, R., du Plessis, A., & Vapalahti, O. (2016). Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *The New England Journal of Medicine*, 374, 2142–2151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601824>
- European Center for Diseases Prevention and Control. (2020). Zika transmission. <https://www.ecdc.europa.eu/en/zika-virus-infection/threats-and-outbreaks/zika-transmission> [accessed May 2023]
- Generalitat de Catalunya. (2010). Departament de Salut. Programa d'activitats Preventives i de Promoció de la Salut a l'edat

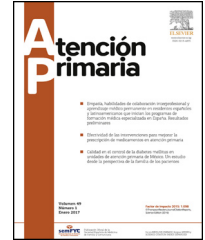
- Pediàtrica. Available at: https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/Infancia-i-adolescencia/Infancia/Infancia-amb-salut [accessed May 2023]
- Hcini, N., Kugbe, Y., Rafalimanana, Z. H. L., Lambert, V., Mathieu, M., Carles, G., Baud, D., Panchaud, A., & Pomar, L. (2021). Association between confirmed congenital zika infection at birth and outcomes up to 3 years of life. *Nature Communications*, 12(1), 3270. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23468-3>
- Huzly, D., Hanselmann, I., Schmidt-Chanasit, J., & Panning, M. (2016). High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Euro Surveill*, 21(16), pii30203. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30203>
- IDESCAT. (2020). Catalan Institute of Statistics. <https://www.idescat.cat/poblacioestrangera/> [accessed May 2023]
- Javanian, M., Masrour-Roudsari, J., & Ebrahimpour, S. (2018). Clinical diagnosis challenges in zika virus infection. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 9, 416–417. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.4.416>
- Kikuti, M., Tauro, L. B., Moreira, P. S. S., Campos, G. S., Paploski, I. A. D., Weaver, S. C., Reis, M. G., Kitron, U., & Ribeiro, G. S. (2018). Diagnostic performance of commercial IgM and IgG enzyme-linked immunoassays (ELISAs) for diagnosis of zika virus infection. *Virology Journal*, 15, 108. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1015-6>
- Kozak, R. A., Goneau, L. W., DeLima, C., Varsaneux, O., Eshaghi, A. R., Kristjanson, E., Olsha, R., Safronetz, D., Perusini, S., Frantz, C., & Gubbay, J. B. (2020). Presence of flavivirus antibodies does not lead to a greater number of symptoms in a small cohort of Canadian travelers infected with zika virus. *Viruses*, 12, 140. <https://doi.org/10.3390/v12020140>
- Leão, V. H. P., Aragão, M. M., Pinho, R. S., Hazin, A. N., Paciorkowski, A. R., Penalva de Oliveira, A. C., & Masruha, M. R. (2020). Congenital zika virus infection: A review with emphasis on the Spectrum of brain abnormalities. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20, 49. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01072-0>
- Lebov, J. F., Brown, L. M., MacDonald, P. D. M., Robertson, K., Bowman, N. M., Hooper, S. R., & Becker-Dreps, S. (2018). Review: Evidence of neurological sequelae in children with acquired zika virus infection. *Pediatric Neurology*, 85, 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.001>
- Lee, W. T., Wong, S. J., Kulas, K. E., Dupuis, A. P., 2nd, Payne, A. F., Kramer, L. D., Dean, A. B., St George, K., White, J. L., Sommer, J. N., Ledizet, M., & Limberger, R. J. (2018). Development of zika virus serological testing strategies in New York state. *Journal of Clinical Microbiology*, 56, e01591. <https://doi.org/10.1128/JCM.01591-17>
- Maeda, A., & Maeda, J. (2013). Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *Veterinary Journal*, 195, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.019>
- Marbán-Castro, E., Goncé, A., Fumadó, V., Martínez, M. J., López, M., García-Otero, L., Salazar, L., Esteve, C., Salvia, D., Fortuny, C., Eixarch, E., Fuente-Moreno, M., Pinazo, M. J., Oliveira, I., Rodríguez-Valero, N., Requena-Méndez, A., Camprubí, D., Saco, A., Castillo, P., ... Bardají, A. (2021). Zika virus infection in pregnant travellers and impact on childhood neurodevelopment in the first two years of life: A prospective observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 40, 101985. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101985>
- Marbán-Castro, E., Goncé, A., Fumadó, V., Romero-Acevedo, L., & Bardají, A. (2021). Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 265, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.012>
- Ministry of Health from Spain. (2016). Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika. Instituto Nacional Salud. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ABRIL_Protocolo_vigilancia_ZIKA_05.04.2016.pdf [accessed April 2023]
- Ngwe Tun, M. M., Moriuchi, M., Toizumi, M., Luvai, E., Raini, S., Kitamura, N., Takegata, M., Nguyen, H. A. T., Moi, M. L., Buerano, C. C., Anh, D. D., Yoshida, L. M., Morita, K., & Moriuchi, H. (2020). Congenital zika virus infection in a Birth Cohort in Vietnam, 2017–2018. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103, 2059–2064. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0286>
- Nielsen-Saines, K., Brasil, P., Kerin, T., Vasconcelos, Z., Gabaglia, C. R., Damasceno, L., Pone, M., Abreu de Carvalho, L. M., Pone, S. M., Zin, A. A., Tsui, I., Salles, T. R. S., da Cunha, D. C., Costa, R. P., Malacarne, J., Reis, A. B., Hasue, R. H., Aizawa, C. Y. P., Genovesi, F. F., ... Moreira, M. E. (2019). Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. *Nature Medicine*, 25(8), 1213–1217. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0496-1>
- Panamerican Health Organization. (2016). Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28234> [accessed May 2023]
- Pierson, T. C., & Diamond, M. S. (2020). The continued threat of emerging flaviviruses. *Nature Microbiology*, 5, 796–812. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0714-0>
- Priyamvada, L., Hudson, W., Ahmed, R., & Wrammert, J. (2017). Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: Implications for protection and pathology. *Emerging Microbes & Infections*, 6, e33. <https://doi.org/10.1038/emi.2017.42>
- Rabe, I. B., Staples, J. E., Villanueva, J., Hummel, K. B., Johnson, J. A., Rose, L., Hills, S., Wasley, A., Fischer, M., & Powers, A. M. (2016). Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(21), 543–546. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>
- Ramos Sánchez, I., Marquez Luque, A., & Lluch Fernández, M. D. (1991). Developmental psycho-neurologic follow up of neonates with high pre-perinatal risk factors. *Anales Españoles de Pediatría*, 35, 313–318.
- Ribeiro, M. R. C., Khouri, R., Sousa, P. S., Branco, M. R. F. C., Batista, R. F. L., Costa, E. P. F., Alves, M. T. S. S. B., Amaral, G. A., Borges, M. C. R., Takahasi, E. H. M., Gomes, L. N., Mendes, A. K. T., Cavalcante, T. B., Costa, L. C., Félix, A. C., Souza, N. C. S., & Silva, A. A. M. (2020). Plaque reduction neutralization test (PRNT) in the congenital zika syndrome: Positivity and associations with laboratory, clinical, and imaging characteristics. *Viruses*, 12, 1244. <https://doi.org/10.3390/v12111244>
- Rönnberg, B., Gustafsson, Å., Vapalahti, O., Emmerich, P., Lundkvist, Å., Schmidt-Chanasit, J., & Blomberg, J. (2017).

- Compensating for cross-reactions using avidity and computation in a suspension multiplex immunoassay for serotyping of zika versus other flavivirus infections. *Medical Microbiology and Immunology*, 206, 383–401. <https://doi.org/10.1007/s00430-017-0517-y>
- Rowe, R. E., Magee, H., Quigley, M. A., Heron, P., Askham, J., & Brocklehurst, P. (2008). Social and ethnic differences in attendance for antenatal care in England. *Public Health*, 122, 1363–1372. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2008.05.011>
- Sharma, V., Sharma, M., Dhull, D., Sharma, Y., Kaushik, S., & Kaushik, S. (2020). Zika virus: An emerging challenge to public health worldwide. *Canadian Journal of Microbiology*, 66, 87–98. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0331>
- Shen, S., Xiao, W., Zhang, L., Lu, J., Funk, A., He, J., Tu, S., Yu, J., Yang, L., Fontanet, A., Bao, W., Cheng, K. K., & Qiu, X. (2021). Prevalence of congenital microcephaly and its risk factors in an area at risk of zika outbreaks. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03705-9>
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Systematic guide to second-trimester ultrasound examination; 2015. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2015.06.010>
- Song, B. H., Yun, S. I., Woolley, M., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 308, 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
- Sornjai, W., Jaratsittisin, J., Auewarakul, P., Wikan, N., & Smith, D. R. (2018). Analysis of zika virus neutralizing antibodies in normal healthy Thais. *Scientific Reports*, 8, 17193. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35643-6>
- Sulleiro, E., Rando, A., Alejo, I., Suy, A., Gonce, A., Rodó, C., Torner, N., Bardají, A., Fumadó, V., Soriano-Arandes, A., Muñoz, J., Martínez, A., Jané, M., Marbán-Castro, E., Sanchez-Seco, M. P., Vazquez, A., de Ory, F., Pumarola, T., & Martínez, M. J. (2019). Screening for zika virus infection in 1057 potentially exposed pregnant women, Catalonia (north-eastern Spain). *Travel Medicine and Infectious Disease*, 29, 69–71. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.03.006>
- van Meer, M. P. A., Mögling, R., Klaasse, J., Chandler, F. D., Pas, S. D., van der Eijk, A. A., Koopmans, M. P. G., Reusken, C. B. E. M., & GeurtsvanKessel, C. H. (2017). Re-evaluation of routine dengue virus serology in travelers in the era of zika virus emergence. *Journal of Clinical Virology*, 92, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.001>
- Venceslau, E. M., Guida, J. P. S., Nobrega, G. M., Samogim, A. P., Parise, P. L., Japacanga, R. R., Toledo-Teixeira, D. A., Forato, J., Antolini-Tavares, A., Souza, A., Altemani, A., Consonni, S. R., Passini, R., Jr., Amaral, E., Proenca-Modena, J. L., Costa, M. L., & The Zika-Unicamp Network. (2020). Adequate placental sampling for the diagnosis and characterization of placental infection by zika virus. *Frontiers in Microbiology*, 11, 112. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00112>
- Viens, L. J., Fleck-Derderian, S., Baez-Santiago, M. A., Oduyebo, T., Broussard, C. S., Khan, S., Jones, A. M., & Meaney-Delman, D. (2020). Role of prenatal ultrasonography and amniocentesis in the diagnosis of congenital zika syndrome: A systematic review. *Obstetrics and Gynecology*, 135(5), 1185–1197. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003829>
- Watanabe, S., Tan, N. W. W., Chan, K. W. K., & Vasudevan, S. G. (2019). Dengue virus and zika virus serological cross-reactivity and their impact on pathogenesis in mice. *The Journal of Infectious Diseases*, 219, 223–233. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy482>
- Wilson, H. L., Tran, T., Druce, J., Dupont-Rouzeyrol, M., & Catton, M. (2017). Neutralization assay for zika and dengue viruses by use of real-time-PCR-based endpoint assessment. *Journal of Clinical Microbiology*, 55, 3104–3112. <https://doi.org/10.1128/JCM.00673-17>

How to cite this article: Martínez-Arias, A., Valerio, L., Roure-Díez, S., Fernández-Rivas, G., Rivaya, B., Pérez-Olmeda, M. T., Soldevila-Langa, L., Parrón, I., Clotet-Sala, B., Vallès, X., & Rodrigo, C. (2023). Zika virus screening during pregnancy: Results and lessons learned from a screening program and a post-delivery follow-up analysis (2016–2022). *Birth Defects Research*, 1–12. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2236>

10.3.2 Artículo trabajo 2

Martínez-Arias A, Valerio L, Vallès X, Díez SR, Langa LS; Primary Health Mpox Study Group; Pedregal ÈF, Rodríguez ÀH, Isnard-Blanchard M, Simó JMB, Gil NP, Cirera A, Clotet B, Gené Tous E. Mpox cases finding: Evaluation of a Primary Care detection program in the Northern Metropolitan area from Barcelona (Spain). Aten Primaria. 2024 Sep 24;57(3):103089. doi: 10.1016/j.aprim.2024.103089. Epub ahead of print. PMID: 39321646; PMCID: PMC11459901.



ORIGINAL ARTICLE

Mpox cases finding: Evaluation of a Primary Care detection program in the Northern Metropolitan area from Barcelona (Spain)



Andrés Martínez-Arias^{a,*}, Lluís Valerio^b, Xavier Vallès^c, Sílvia Roure Díez^d, Laura Soldevila Langa^d, and Primary Health Mpox Study Group (Èlia Fernandez Pedregal^d, Àgueda Hernández Rodríguez^e, Mar Isnard-Blanchard^f, Josep Maria Bonet Simó^f, Núria Prat Gil^f, Anna Cirera^f, Bonaventura Clotet^d, Emili Gené Tous^a)

^a Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Emergency Service, Universitat Autònoma de Barcelona, Medicine Department, Bellaterra, Catalonia, Spain

^b Programa de Salut Internacional (PROSICS) Metropolitana nord, Primary Care Service, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

^c Programa de Salut Internacional (PROSICS) Metropolitana nord, Institut per a la Recerca en Ciències de la Salut, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

^d Programa de Salut Internacional (PROSICS) Metropolitana nord, Infectious Diseases Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

^e Microbiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Catalonia, Spain

^f North Metropolitan Primary Care Directorate, Institut Català de la Salut, Sabadell, Catalonia, Spain

Received 4 June 2024; accepted 30 July 2024

KEYWORDS

Mpox;
Primary Care;
Sexually transmitted
infections;
Mens who have sex
with men (MSM)

Abstract

Main aim: In July 2022, an extensive outbreak of Mpox (monkeypox) was considered by WHO as a Public Health Emergency. The objective of this study is to describe the obtained results from a Mpox case detection program in a semi-urban healthcare area where approximately 420 Primary Care physicians work.

Design: An observational prospective study performed between June 01, 2022 and December 31, 2023.

Setting: The Northern Metropolitan area of Barcelona, with 1400.000 hab (Catalonia, Spain).

Methods: An unified Mpox management procedure was agreed, including a prior online training of Primary Care professionals, to individually assess all Mpox suspected cases from a clinical and epidemiological perspective.

* Corresponding author.

E-mail address: aamartinez@taui.cat (A. Martínez-Arias).

PALABRAS CLAVE

Mpox;
Atención primaria;
Infecciones de
transmisión sexual;
Hombres que tienen
sexo con hombres
(HSH)

Participants: All patients who met clinical and/or epidemiological criteria of Mpox.

Data collection: Age, gender, risk classification (suspected/probable), cluster-linked (yes/no), high-risk sexual contact (yes/no), general symptoms, genital lesion and final diagnostic.

Results: A total of 68 suspected Mpox cases were included, from which 16 (26.6%) were Mpox confirmed by PCR. Up to 13 (81.2%) were male and, among them, 12 (75%) men who have sex with men (MSM). The series, however, included two minors and three women. Among MSM, 3 (18.7%) were HIV positive and 3 had no regular access to the Public Healthcare system. Among discarded patients, any infectious disease was diagnosed in 55% of cases.

Conclusions: In spite of the short series, this Primary Care community-based study identified a sub-population group showing a different profile of Mpox cases compared to other published series (lower HIV prevalence, higher representativeness of heterosexual transmission and hard to reach population).

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diagnóstico de casos de Mpox: evaluación de un programa de detección en Atención Primaria en el área Metropolitana Norte de Barcelona (España)

Resumen

Objetivo: En julio de 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una epidemia de viruela simiana (Mpox) como Emergencia de Salud Pública. El objetivo del estudio es describir los resultados obtenidos por un programa de detección de casos de Mpox en un área semirural de la zona metropolitana norte de Barcelona donde ejercen aproximadamente 420 médicos de Atención Primaria.

Diseño: Estudio observacional prospectivo llevado a término entre 01 junio de 2022 y 31 diciembre de 2023.

Emplazamiento: Área Metropolitana Norte de Barcelona; con 1.400.000 habitantes (Cataluña, España).

Participantes: Todos los pacientes que reunían criterios clínicos y/o epidemiológicos de Mpox.

Mediciones: Edad, género, nivel de riesgo (sospechoso/probable), brote epidémico (sí/no), contacto sexual de riesgo (sí/no), síntomas generales (sí/no), presencia de lesión genital (sí/no) y diagnóstico final.

Resultados: Un total de 68 casos sospechosos de Mpox fueron incluidos, de los que 16 (26,6%) fueron confirmados por proteína C reactiva (PCR). Eran hombres 13 (81,2%) y, de ellos, 12 (75%) eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH). El estudio, identificó a dos menores de edad y tres mujeres. Entre los MSM, tres (18,7%) eran positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y tres más no disponían de cobertura sanitaria pública. De los pacientes descartados de Mpox, un 55% fueron diagnosticados de alguna enfermedad infecciosa.

Conclusiones: A pesar de lo limitado de la serie, un estudio de base comunitaria en Atención Primaria identificó un subgrupo de pacientes con un perfil diferente (menor prevalencia de VIH, presencia de casos en heterosexuales y entre población marginal) de lo publicado en otros estudios basados en centros especializados en enfermedades de transmisión sexual.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

In May of 2022, a clustered of cases of Mpox virus (formerly Monkeypox) was identified in men who have sex with men (MSM) in UK without history of recent travel to endemic countries.¹ A sub-sequent epidemic outbreak was declared and soon after cases were reported in several countries. In July 2022, the epidemic was declared a Public Health emergency alarm of international concern by the WHO.² The number of cases peaked on August of this same year with as much as 7000 new cases declared each week, with a steadily

decreased later on. Cases have been declared in almost all countries of the world at the beginning of 2023 up to a total of 85,473 confirmed cases at the WHO by January 2024.³ Previously, the Mpox – an *Orthopoxvirus* closely related with the variola virus, the causative agent of the human smallpox –, was considered a zoonotic tropical disease which occasionally spill over from Central African apes (the main natural reservoir) to humans, with few recorded cases and limited outbreaks.^{4–6}

The clinical presentation at onset was – after an incubation period between 7 and 14 days – a febrile prodromal

for 1–4 days accompanied by headache, muscle aches, sore throat and sometimes exhaustion, sweats and fatigue. Lymphadenopathy and skin rashes appear 1–3 days after the onset of fever. The rash typically can appear on the face, eyes, inside the mouth, on the hands, feet, chest and genitals and/or anus. It evolves from macula to papule and crusted pustules in a lapse of approximately 14–28 days.⁷ The disease – at least those caused clade I – is usually mild with the attributable mortality (up to 1–3%) restricted to immunosuppressed individuals. The epidemiological tracing soon after the outbreak recognized the monoclonal origin, with a striking homogeneous epidemiological profile associated: the majority of cases were transmitted through close sexual contacts among MSM which, in turn, determined particular clinical presentations frequently related to the local inoculation site (i.e. proctitis, tonsillitis, etc.), followed by general signs and symptoms secondary to viremia.^{8–13} Furthermore, all published series point out the important overlap with HIV infection (between 30 to up to 50% were co-infected), the frequent coinfection with other sexually transmitted infections (STI's) (i.e. Syphilis, gonorrhea, chlamydia), and the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP).^{3,12,13}

STI clinics or *checkpoints* played the leading role in publishing Mpox management guidelines that were urgently needed at the start of the epidemic. Nevertheless, Primary Care professionals should have a relevant role as a front-line of the health system in the community, which have access to sets of population that are not in the radar of usual devices focused on populations at most risk. Obviously, doubts concerning diagnosis, management, prognosis and possible complications were expected to arise among these first-line professionals facing a pathogen never seen before. With the aim to support Primary Care professionals, a Mpox Guideline was agreed in 2022 June,¹⁴ and a device system to support the identification and research of suspected cases was established. The objective of this work is to describe the obtained results in a semi-urban healthcare area where approximately 420 Primary Care physicians work.

Material and methods

Study setting

The study area comprised the northern crown of the greater North Metropolitan Area of Barcelona (Catalonia, Spain) attended by 64 Primary Care teams belonging to the *Institut Català de la Salut*, with 1,400,000 inhabitants spread over 71 municipalities. All them are funded by the Catalan Health System public insurer (CatSalut), then universally accessible and free of charges.

Description of the community-based device

An online training was provided to Primary Care professionals, alongside a distribution of guidelines for early identification of suspected or probable Mpox cases.¹⁴ Moreover, a supporting, reference, unit (International Health Program Unit) was designed to provide advice to any suspected case if needed, discuss including clinical and epidemiological aspects, and to reach a consensus of whether

Table 1 MKPX inclusion criteria and risk classification.

Epidemiological criteria

(If during the 21 days before the onset of symptoms one or more of the following background are identified)

- A close contact with a confirmed or probable case of MPX.
- Antecedents of relationships in high-risk sexual contexts.
- History of travel to endemic areas of West/Central Africa where the circulation of the virus has been identified.

Clinical criteria

- Presence of vesicular or pustular rash (especially if it is umbilical) in any part of the body.
- And, in addition, presence of one or more of the following signs/symptoms:
 - Fever (>38.5 °C)
 - Intense headache
 - Myalgia
 - Arthralgia
 - Back pain
 - Lymphadenopathy

Laboratory criteria

- Detection of MPX virus genome by PCR specific or generic for Orthopoxvirus in clinical samples.

Risk classification

Suspected case → Meets the clinical criteria.

Probable case → Meets both the clinical and epidemiological criteria.

Confirmed case → Meets laboratory criteria.

Discarded case → A suspected or probable case with a negative laboratory result for MPX.

to obtain biological sample for testing or other additional testing, clinical and epidemiologic management and necessary interventions, including contact tracing and isolation measures to be implemented. Most of this activity was carried out online between June 01, 2022 and December 31, 2023.

Inclusion criteria of Mpox cases

According to the guidelines developed, patients were classified as “suspected” → “probable” → “confirmed” and “discarded” in relation of the fulfillment of epidemiologic, clinical and laboratory criteria shown in Table 1.

A high-risk sexual contact was defined as vaginal, anal or oral insertive or receptive practice without protecting barrier-method and with unknown partnerships. Discarded cases were studied and followed up as far as possible with the aim of obtaining a definitive diagnosis.

Laboratory testing

A confirmed case of Mpox was defined as a positive result of a real-time PCR (LightMix Modular Monkeypox Virus©; TIB MolBiol, Berlin, Germany) assay of skin lesion, anal, urethral or oropharynx swabs samples. All samples were sent refrigerated in viral transport media ensuring biosafety to

the *Hospital Germans Trias i Pujol* (Badalona, Catalonia, Spain) Microbiology Service, acting as the only centralized territorial laboratory. To prevent false negative results due to the presence of inhibitors, unsuccessful extraction of nucleic acid, degraded target material or incorrect sampling we used LightMix Modular MSTN Extraction Control© (TIB MolBiol, Berlin, Germany) as internal control. In addition, and simultaneously, skin and rectal, urethral or oropharyngeal swabs (when symptomatology) were real time-PCR tested for *Haemophilus ducreii*, *Chlamydia trachomatis* L1–L3, herpes simplex virus 1–2, varicella zoster virus cytomegalovirus and *Treponema pallidum* by means of a Multiplex RT-PCR assay (Allplex™ Genital Ulcer Assay©; Seegene Inc, Seoul, Republic of Korea) and independently, if indicated (clinical symptoms): Gram stain and bacterial culture of ulcerative lesions, STI serology (including fourth generation HIV test) and first-void urine RT-PCR for *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* and *Ureaplasma urealyticum* (Allplex™ STI Essential Assay©; Seegene Inc, Seoul, Republic of Korea).

Procedures

Primary Care professionals (working whether in regular attendance or emergency area) attending a suspected case must: (1) obtain samples from suspected lesions, (2) activated the biosafety transport plan, (3) stated the suspicion to the Territorial Public Health Unit (the body in charge of epidemiological surveillance) and, (4) reported clinical and epidemiological data to the International Health Program Unit. The professionals assigned to the International Health Program supported the coordination of the whole process and acted as referrals in case of necessity either for the correct classification of the suspected case, clinical management, advice on diagnostic procedures (for Mpox and other overlapping or possible co-occurring diseases), biosafety and epidemiological countermeasures to be implemented. Professionals from the reference team were contacted online. The information provided included high-resolution pictures of the lesions, all clinical and epidemiological data available. Throughout the process, patients received timely information. Suspected cases were kept in isolation and sexual abstinence was prescribed until reception of the laboratory results. Confirmed cases (RT-PCR positive) extended isolation and biosafety measures up to 14 days. A phone-based follow-up clinical check was carried out by their Primary Care physicians in a daily basis. In-house visits were done if necessary. A contact study was carried out. A contact was considered any sexual contact (protected or unprotected), during the 21 days' prior the onset of symptoms, as well as housemates. Post-exposure prophylaxis with vaccination was indicated as soon as it became available. Prudential isolation and/or sexual abstinence was advised to all contacts at risk identified during the following 14 days after the last contact with the confirmed case. Self-surveillance of clinical signs and symptoms was established among these contacts.

Data collection and statistical analysis

Clinical and socio-demographic data including age, gender, risk classification ("suspected" if meets clinical or epidemiological criteria/"probable" if meets both criteria/"confirmed" if RT-PCR resulted positive/"discarded case" when a suspected or probable case with a negative laboratory result for MPX), cluster-linked ("yes" when an epidemiologic relation with a confirmed case was identifiable/"no" when it did not) high-risk sexual contact ("yes" if background of relationships in high-risk sexual contexts within the previous 21 days were recorded/"no" if did not), general symptoms (fever/arthritis/myalgia/back pain), genital lesion (yes/no) and final diagnostic were collected from the routine electronic clinical records, anonymized for analysis purposes so that researchers had no access to information that would identify participants personally. Categorical variables were described as proportions and continuous variables as means or median/mean and ranges/SD, as appropriate. Bivariate analysis was carried out using Chi-square test or T-Student for categorical or continuous variables, respectively, or their non-parametric counterparts when necessary (Fisher exact and Wilcoxon test). Data was analyzed using the statistical package Stata vs. 14.0.

Results

A total of 68 (mean age of 30.04 years, SD=+14.8 years) suspected cases were included; of them, 8 (11.8%) were initially dropped after a jointly evaluation between the Primary Care physician in charge and the supporting team, due to non-compliance with both epidemiological and clinical criteria. Of the remaining individuals, 16 (26.6%) out of 60 individuals resulted in a Mpox virus-PCR positive (confirmed cases) (Fig. 1). The clinical and epidemiological description is shown in Table 2. Diagnostics at the end of the healthcare process from all the individuals screened ($n=60$) are displayed in Table 3.

Briefly, among Mpox confirmed cases fifteen (93.7%) of the 16 were positive in the swab test obtained at the time of diagnosis, and 1 was negative in the first instance but positive two days later. The median age was of 33 years (range 3–58), 13 (81.2%) were male, and they were residing at the moment of diagnostic in up to 11 different municipalities from the study area. Three out of 16 (18.7%) of them had no regular access to the public healthcare system (2 foreign visitors and 1 homeless) and 2 more have had background of traveling abroad within the previous 21 days (Senegal and Morocco, respectively). Up to 3 had HIV co-infection (18.7% prevalence; two of them with a previously known infection) and one (HIV+) coursed with a bacterial local superinfection. However, no severe complications, hospital admissions or antiviral treatment were prescribed to any patient. None of them have received anti-Mpox vaccination. A 75% (12 individuals) were MSM. Among those who reported to being mon-MSM ($N=4$; 25%) two were women – infected from their current male sexual partner – and one was a man with self-referred background of heterosexual contact with

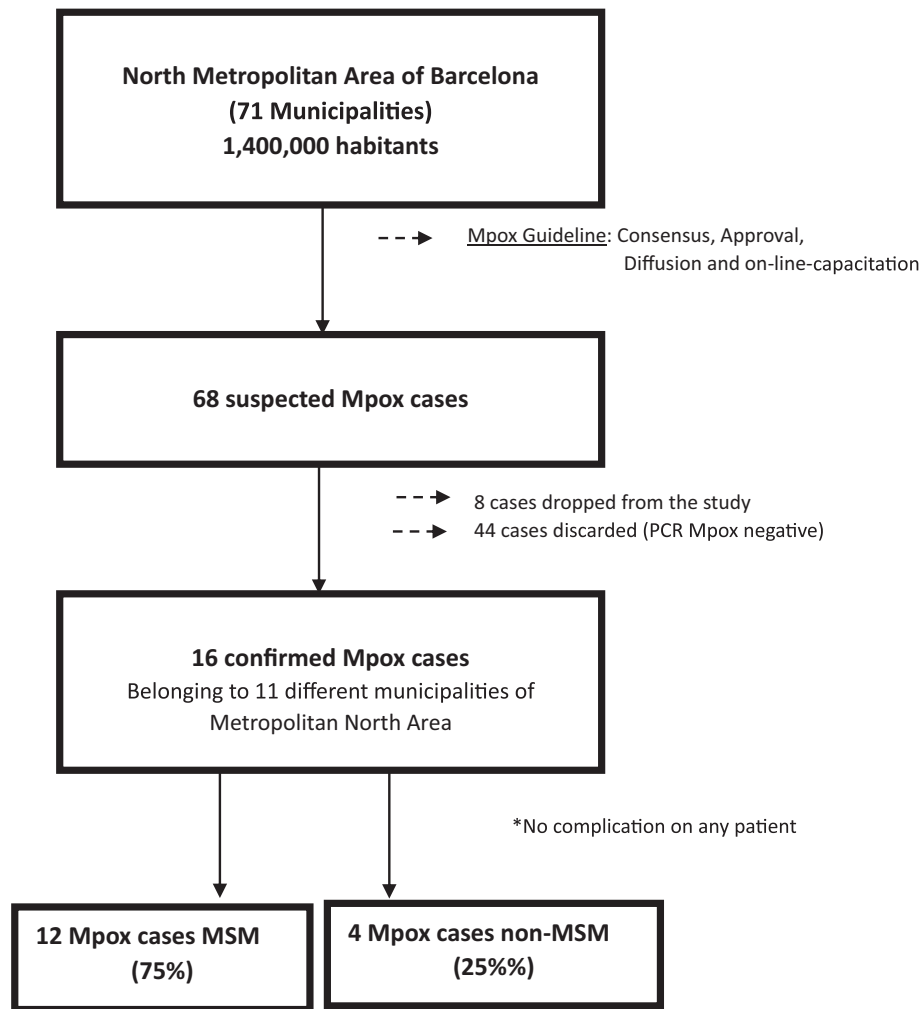


Figure 1 Study flowchart: Epidemiological descriptive study of Mpox detection in North Metropolitan area of Barcelona.

bisexual partners. One woman was infected by close house contact.

A formal tracing contact study was implemented among 22 (36.6%) of suspected cases prior getting definitive results and 56.3% among those which resulted as confirmed cases. A final diagnose for Mpox-PCR discarded cases at the end of the healthcare was achieved in process are displayed in [Table 3](#).

Discussion

Europe and the Americas witnessed a fast expansion of until then considered an exotic disease, which have mainly affected a subset of MSM population. This particular population is characterized by being decidedly mobile and to be involved in dense sexual networks of highly risky behaviors.^{15–17} This explained the overrepresentation of PrEP users and the consistent high prevalence of HIV coinfection among Mpox confirmed cases.^{6–15} As reported, the expansion of Mpox virus was mostly drove by mass events occurring in some locations with further expansion to the countries of origin of participants.¹⁸ Spain swiftly rose to the top of the affected countries due to the concurrence vari-

ous social factors: it is a popular destination of gay tourism and hosts of considerable number of summer mass gathering events. So far, up to 7800 cases have been recorded in our country.¹⁹ This represents the third highest prevalence, only surpassed by Brazil and the USA.³

Once the risky epidemiological profile was defined, specific countermeasures were settled up to target the population most at risk but, in the whole, these sets of populations have had privileged access to specialized premises like check-point centers (centers devoted to the counseling and rapid screening of STI's), and STI's clinics. These premises are most frequently linked to tertiary hospitals.²⁰ In contrast, patients at risk or susceptible to the infection outside of these core populations could have been inadvertently skipped. The role of these populations in the maintenance and further spread of the infection should be not underestimated, especially during the first stages of an outbreak when the infectiousness has not yet been well determined. Therefore, it makes sense to strengthen the case-detection through the Primary Care services, the first line of the health system in Spain at community level. The case series diagnosed clearly show a different profile from those detected (and published) in specialized sexual health centers or fully urban and touristic areas. First, up to

Table 2 Included cases. Initial risk classification (N = 60).

	Confirmed cases (n = 16)	Discarded cases (n = 44)	Total (n = 60)	p
<i>Gender</i>				
Male	13/16 (81.2%)	30/44 (68.2%)	43 (71.7%)	0.3
Female	3/16 (18.8%)	14/44 (31.8%)	17 (28.3%)	
<i>Risk classification</i>				
Initially "suspected"	6/16 (37.5%)	36/44 (81.8%)	42 (70%)	<0.001
Initially "probable"	10/16 (62.5%)	8/44 (18.2%)	18 (30%)	
<i>Cluster-linked^a</i>				
Yes	2/16 (12.5%)	0	2/16 (12.5%)	
No	14/16 (87.5%)	0	14/16 (87.5%)	
<i>Previous high-risk sexual contact (<21 days)</i>				
Yes	14/16 (87.5%)	8/44 (18.2%)	22 (36.7%)	<0.001
No	2/16 (12.5%)	36/44 (81.8%)	38 (63.3%)	
<i>General symptoms</i>				
Yes	12/16 (75%)	28/44 (63.6%)	40 (66.7%)	0.4
No	4/16 (25%)	16/44 (36.4%)	20 (33.3%)	
<i>Genital/anal lesion</i>				
Yes	13/16 (81.2%)	8/44 (18.2%)	21 (35%)	<0.001
No	3/16 (18.7%)	36/44 (81.2%)	39 (65%)	
<i>Fever + skin + linph</i>				
Presence	7/16 (43.7%)	8/44 (18.2%)	15 (25%)	0.04
Absence	9/16 (56.3%)	36/44 (81.2%)	45 (75%)	

^a Only MPXV RT-PCR positives.

Table 3 Final diagnostics; cases with MPXV PR-PCR negative or not indicated (N = 52 cases, 54 diagnostics).

Infectious diseases (n = 30) 30 out of 54 = 55.5%						Non-infectious diseases (n = 11) 11 out of 54 = 20.4%			Undiagnosed 24.1%	Total ^a
Herpes 1-2	Herpes-Zoster	Bacterial Gram+	HIV	Syphilitic chancre	Scabies	Arthropod bites	Allergy	Other ^b		
4	5	15	1	3	2	4	4	3	13	54

^a 2 patients with more than one diagnostic: (a) herpes 1-2 + primary syphilis (MPXV discarded) and, (b) HIV + primary syphilis (MPXV negative).

^b Others = Sweet sd, Churg-Strauss disease, Dengue.

17 women were initially assessed (28.3%), and accounted for 18.7% of the total confirmed series. This is in sharp contrast with the contemporary Spanish data published by Tarín-Vicente et al. (women = 3%),¹² Girometti et al. (0%)⁹ or by the multinational GeoSentinel Network (0%).²¹ Our study also includes two young confirmed cases (a confirmed aged 3 and a discarded aged 17), which have been rarely reported in other studies. These young cases deserve close inspection given the important Case Fatality Rate observed among children in endemic countries (up to 15% in endemic countries)²² and the social alarm that this might produce, including the media pressure in involved schools or kinder garden.²³

Secondly, prevalence of high-risk sexual intercourse was also lower than previously studies in both confirmed and discarded individuals; indeed, two confirmed cases were from a heterosexual contact through the current sexual partner

or aroused from a close household contact. Otherwise, the prevalence of HIV was much lower than all the published series.^{3,8-13} Finally, the program successfully reached three hard-to-reach cases which would have never attended any specific Mpox virus screening device (one tourist and two illegal migrants).

The clinical presentation of confirmed cases does not differ from what has been published so far, being the most characterized features have genital/anal lesions or show the *Fever + Skin + Lymphadenopathy* triad as more prevalent symptoms. The presence of general symptoms such as fever, asthenia, malaise o headache – despite being frequent – were rather unspecific.

We should note that contact tracing process faced significant constraints. As in other STI's, implementing a contact tracing study from Mpox index cases is difficult due to the

inherent limitations of confidentiality data, the frequent evasiveness regarding the index cases, the existence of sexual relations with unknown partners and the frequent short-stay of contacts in the area (i.e. tourists).

However, a remarkable achievement from our cases series was that a final diagnosis among discarded patients was reached in 75% of screened cases. It should be noticed that up to 30 out of 54 non-Mpox diagnosis harbor had an infectious disease – STI or not –, which needed a careful follow-up. This is according to previous reports with prevalence of any STI co-infection from 17% to 74%.²⁴ This points out to the necessity of enlarged screening diagnostics in the frame of any outbreak. This was noticed as well in countries until now considered endemic of Mpox, with frequent overlapping diagnosis with Varicella Zoster infection.²⁵ A closer analysis of suspected cases and the availability of a broader spectrum of diagnostic tools showed that a substantial number of probable cases, were in fact other infectious diseases (see Table 3). The interaction between HIV and Mpox virus deserves a particular comment. It is widely accepted that the overlap between both infections (and other STI's) is mainly due to the sharing of similar risk factors to acquire them and could not be solely explained by a direct interaction between both diseases.²⁶ Besides this, in spite of the relative low prevalence of HIV infection found, we detected one new HIV case in our series. Of note, some acute HIV-1 and Mpox virus coinfection have been reported.^{27–30} This emphasizes the need for HIV screening (including acute infection with RNA or p24 protein detection) screening among this population, which may provide high yields of positive results of previously unknown infections.

Apart from the low number of participants included – obviously limiting its external validity –, our study has some limitations. Due to the geographical extension and heterogeneous reality of the study area, some logistic constraints could have restrained the diagnostic process and lead to an underestimation of Mpox incidence. In two suspected cases (eventually classified as “discarded”), anal swabs could not be collected due to logistical constraints. The diagnostic of Mpox could not been roll out on them.

As a conclusion, our study evidences that Mpox could adopt different epidemiological patterns depending on social, geographical and sanitary health resources and needs a wider perspective beyond the most at risk populations. Primary Care physicians are the first-step attendants in suburban or rural areas and among those patients which do not fit with the epidemiological profile of any given epidemic outbreak. Therefore, in the context of an infectious outbreak Primary Care professionals should maintain a high degree of suspicion, receive timely training, increase clinical support and have easy access to laboratory tests as those used in the checkpoints and STI's clinics,³¹ and establish an operational coordination with Public Health officials or other referral professionals. Without this broader approach, Mpox could be quartered in areas with socio-economic or sanitary deficiencies and be easily unnoticed, under-diagnosed or underreported. All these reflections are extensive to any epidemic outbreak in the coming years.

What is already known on this topic

- Mpox disease is highly contagious by contact, with multiple cases detected outside endemic areas, mainly in MSM population, which is why it is important to know how this outbreak affects the health system to create protocols and train personnel for its detection.

What this study adds

- It is not only the MSM population that can suffer from the disease, cases have also been described in the heterosexual population, which must also be screened in case of compatible symptoms and lesions. Training on the detection of these cases should not only be focused on STI clinics or checkpoints but also on Primary Care centers that have the greatest reach to the susceptible population, mainly in areas where there are no specialized centers.

How this study might affect research, practice or policy

- It shows an idea of how Primary Care can serve as the first step for case detection regardless of sexual behavior or sexual orientation. The good relationship between Primary Care, STI clinics or checkpoints and the public health system is key for prompt action in unexpected outbreaks.

Ethical considerations

All data were collected from the routine electronic clinical records, anonymized for analysis purposes so that researchers had no access to information that would identify participants. Moreover, a written informed consent was obtained from all them.

Funding

The article has not received any specific funding.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest are perceived, real or potential.

References

1. UK Health Security Agency. Investigation into monkeypox outbreak in England: technical briefing 1, 2022.

- <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-outbreak-technical-briefings/investigation-into-monkeypox-outbreak-in-england-technical-briefing-1> [accessed 9.4.24].
2. WHO. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries, 2022. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385> [accessed 9.4.24].
 3. Laurenson-Schafer H, Sklenovská N, Hoxha A, Kerr SM, Ndumbi P, Fitzner J, et al. Description of the first global outbreak of MPXV: an analysis of global surveillance data. *Lancet Glob Health*. 2023;11:e1012–23, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00198-5). PMID: 37349031; PMCID: PMC10281644.
 4. Petersen E, Abubakar I, Ihekweazu C, Heymann D, Ntoumi F, Blumberg L, et al. Monkeypox – enhancing public health preparedness for an emerging lethal human zoonotic epidemic threat in the wake of the smallpox post-eradication era. *Int J Infect Dis*. 2019;78:78–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.008>. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30453097; PMCID: PMC7129336.
 5. Bryer J, Freeman EE, Rosenbach M. Monkeypox emerges on a global scale: a historical review and dermatologic primer. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:10069–74.
 6. Beer EM, Rao VB. A systematic review of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;10, e0007791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC69528236/> [accessed 16.4.24].
 7. Wang W, Lun W. Skin manifestation of human monkeypox. *J Clin Med*. 2023;24:3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9918194/> [accessed 16.4.24].
 8. Orviz E, Negredo A, Ayerdi O, Vázquez A, Muñoz-Gómez A, Monzón S, et al. Monkeypox outbreak in Madrid (Spain): clinical and virological aspects. *J Infect*. 2022;85:412–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.07.005>. Epub 2022 Jul 10. PMID: 35830908; PMCID: PMC9534097.
 9. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1321–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00411-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00411-X). Epub 2022 Jul 1. PMID: 35785793; PMCID: PMC9534773.
 10. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, Da Silva Fontoura D, Mason CY, Daunt A, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ*. 2022;378, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-072410>, e072410. PMID: 35902115; PMCID: PMC9331915.
 11. Levitt CV, Tran QK, Hraky H, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. Emergency department approach to monkeypox. *World J Emerg Med*. 2023;14:341–8, <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.098>. PMID: 37908793; PMCID: PMC10613789.
 12. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2022;400:661–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01436-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01436-2). Epub 2022 Aug 8. Erratum in: *Lancet*. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 35952705; PMCID: PMC9533900.
 13. Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, Martín Martínez F, Nieto Juliá A, Sánchez Díaz J, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April–16 June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471>, 2200471. PMID: 35801519; PMCID: PMC9264731.
 14. Bou A, Martínez-Mateo M, Mendioroz-Peña J. Procediment d'actuació enfront casos d'infecció per la verola del mico (monkeypox). Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2022. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/8237> [accessed 16.4.24].
 15. Sönmez İ, Martínez Riveros H, Folch C, Suñer C, Díaz Y, Alonso L, et al. Egocentric sexual network analysis among gay and bisexual men who have sex with men with and without MPXV infection. *Sex Transm Infect*. 2023;99:541–7, <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2023-055901>. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37704363.
 16. Mauldin MR, McCollum AM, Nakazawa YJ, Mandra A, Whitehouse ER, Davidson W, et al. Exportation of monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis*. 2022;225:1367–76, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016419/> [accessed 16.4.24].
 17. Meo SA, Al-Khlaiwi T, Al Jassir FF, Meo AS. Impact of travelling on transmission trends of human monkeypox disease: worldwide data based observational analysis. *Front Public Health*. 2023;11, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10303924/> [accessed 16.4.24].
 18. Paredes MI, Ahmed N, Figgins M, Colizza V, Lemey P, McCrone JT, et al. Underdetected dispersal and extensive local transmission drove the 2022 MPXV epidemic. *Cell*. 2024;187:1374–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.003>, e13. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38428425; PMCID: PMC10962340.
 19. WHO. Multi-country outbreak of MPXV, December 2023. file:///C:/Users/46344041F/Downloads/20231222.MPXV_external-sitrep.31.pdf [accessed 16.4.24].
 20. Català A, Clavo-Escribano P, Riera-Monroig J, Martín-Ezquerria G, Fernandez-Gonzalez P, Revelles-Peñas L, et al. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. *Br J Dermatol*. 2022;187:765–72, <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/187/5/765/6966428?redirectedFrom=fulltext&login=true> [accessed 18.4.24].
 21. Angelo KM, Smith T, Camprubi-Ferrer D, Balerdi-Sarasola L, Díaz Menéndez M, Servera-Negre G, et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:196–206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216018/> [accessed 18.04.24].
 22. Dou YM, Yuan H, Tian HW. Monkeypox virus: past and present. *World J Pediatr*. 2023;19:224–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-022-00618-1>. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36214966; PMCID: PMC9549445.
 23. Cohen J, Ladhani SN, Royal College of Paediatrics and Child Health Monkeypox Working Group. Monkeypox and children. *Arch Dis Child*. 2022;107:1065–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396164/> [accessed 20.04.24].
 24. Wick JM, Pelliccione A, Tran HN, Skarbinski J. Concurrent sexually transmitted infections with MPXV infections: a brief review. *Perm J*. 2024;28:42–5, <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/23.072>. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38192218; PMCID: PMC10940232.
 25. Hughes CM, Liu L, Davidson WB, Radford KW, Wilkins K, Monroe B, et al. A tale of two viruses: coinfections of monkeypox and varicella zoster virus in the Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;104:604–11, <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0589>. PMID: 33289470; PMCID: PMC7866336.
 26. Mitjà J, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, et al. MPXV in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*. 2023;401:939–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00273-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00273-8). Epub 2023 Feb 21. Erratum in: *Lancet*. 2023 Apr 8;401(10383):1158. PMID: 36828001.
 27. Jia L, Jia H, Fang Y, Yan B, Zhang M, Zhang Y, et al. A case of acute HIV-1 and monkeypox coinfection after condomless insertive anal sex in the previous 69 days – Beijing Municipality,

- China, August–October, 2023. *China CDC Wkly.* 2024;6:126–30, <http://dx.doi.org/10.46234/ccdcw2024.026>. PMID: 38405600; PMCID: PMC10883321.
28. Silva MST, Santos DGD, Coutinho C, Ribeiro MPD, Cardoso SW, Veloso VG, et al. The first case of acute HIV and monkeypox coinfection in Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2023;27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102736>, 102736. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36592945; PMCID: PMC9800211.
 29. Brundu M, Marinello S, Scaglione V, Ferrari A, Franchin E, Mazzitelli M, et al. The first case of monkeypox virus and acute HIV infection: should we consider monkeypox a new possible sexually transmitted infection? *J Dermatol.* 2023;50:383–6, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16556>. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35996211.
 30. de Sousa D, Patrocínio J, Frade J, Correia C, Borges-Costa J, Filipe P. Human monkeypox coinfection with acute HIV: an exuberant presentation. *Int J STD AIDS.* 2022;33:936–8, <http://dx.doi.org/10.1177/09564624221114998>. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35822910.
 31. Nörz D, Tang HT, Emmerich P, Giersch K, Fischer N, Addo MM, et al. Rapid adaptation of established high-throughput molecular testing infrastructure for detection of monkeypox virus. *Emerg Infect Dis.* 2022;28:1765–9.