

Evaluación rápida del riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España

Rapid risk assessment on Zika virus disease transmission in Spain

Sara Gil-Tarragato¹, Amaya Sánchez-Gómez¹, Laura Reques¹, Berta Suárez², José Antonio García-Lavandeira², Paloma González-Yuste², Lucía García San Miguel¹, Carmen Amela², María José Sierra², Fernando Simón²

¹Tragsatec, encomienda de apoyo al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. España. ²Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. España.

Justificación de la Evaluación de Riesgo

La enfermedad por el virus Zika se transmite por mosquitos del género *Aedes*. Hasta 2007 solo se habían descrito casos esporádicos en algunos países de África y Asia. Sin embargo, en la última década se ha expandido a nuevos territorios dando lugar a brotes epidémicos en varias islas del Pacífico. En febrero de 2015 fueron detectados los primeros casos de infección en Brasil y la transmisión autóctona fue confirmada en mayo de ese mismo año. Desde entonces se ha extendido a la mayoría de los países de América Latina. En general, la enfermedad produce síntomas leves en el ser humano, si bien recientemente se han descrito cuadros neurológicos y anomalías congénitas asociadas a infecciones por este virus. El 1 de febrero de 2016 la Directora General de la OMS, siguiendo las recomendaciones del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional, ha declarado que **la agrupación de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en algunas zonas afectadas por el virus Zika constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)**.

Uno de los mosquitos competentes en la transmisión de este virus, *Aedes albopictus*, se ha establecido en todo el litoral mediterráneo español, incluidas las Islas Baleares. La enferme-

dad no está presente en Europa aunque podría emerger como consecuencia de su rápido avance en el continente americano y de la expansión del vector por el mundo, incluyendo Europa.

Dado que España presenta una población susceptible a la infección por el virus Zika, un vector competente para su transmisión y la posibilidad de su introducción a través de personas infectadas procedentes de los países donde el virus se está transmitiendo, se considera pertinente realizar una evaluación rápida del riesgo de establecimiento y transmisión del virus Zika en España así como su posible impacto en la población. La asociación entre la infección por el virus Zika y el desarrollo de cuadros neurológicos graves, así como de microcefalias u otro tipo de malformaciones neurológicas en recién nacidos requiere un seguimiento estrecho de la evolución de esta epidemia.

Descripción del evento

El virus Zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, el mismo al que pertenecen el virus del dengue, la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa. Fue descubierto por primera vez en 1947, en el bosque Zika en Uganda, durante estudios de vigilancia de fiebre amarilla selvática en monos Rhesus¹. El virus presentaba originalmente un ciclo selvático donde el huésped principal eran los primates no humanos y su vector

Fecha de elaboración de la evaluación: 16 de febrero de 2016.

Correspondencia: Fernando Simón
E-mail: ccaes@msssi.es

los mosquitos locales del género *Aedes*²⁻⁶. La presencia del virus en humanos, considerado en un principio huésped ocasional, se constató a través de estudios serológicos en 1952⁷ y no fue hasta 1968 cuando se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria⁸. Estudios genéticos han demostrado dos linajes principales de este virus, el africano y el asiático⁹⁻¹¹. Desde su descubrimiento numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la circulación del virus en varios países africanos (Nigeria, Sierra Leona, Costa de Marfil, Camerún y Senegal) y asiáticos (Paquistán, Indonesia, Filipinas, Malasia, Camboya y Tailandia)^{12,13}.

Hasta el año 2007 sólo se habían documentado 14 casos humanos en todo el mundo. El brote registrado ese año en la Isla de Yap (Micronesia) fue el primer brote por virus Zika fuera de África y Asia¹⁴. Posteriormente, entre 2013 y 2014 tuvo lugar otro brote en la Polinesia Francesa^{15,16} que se extendió a Nueva Caledonia¹⁷. Desde entonces se han detectado casos de enfermedad por virus Zika en las islas Cook, las Islas Salomón, Samoa, Vanuatu y la Isla de Pascua (Chile)^{13,18,19}.

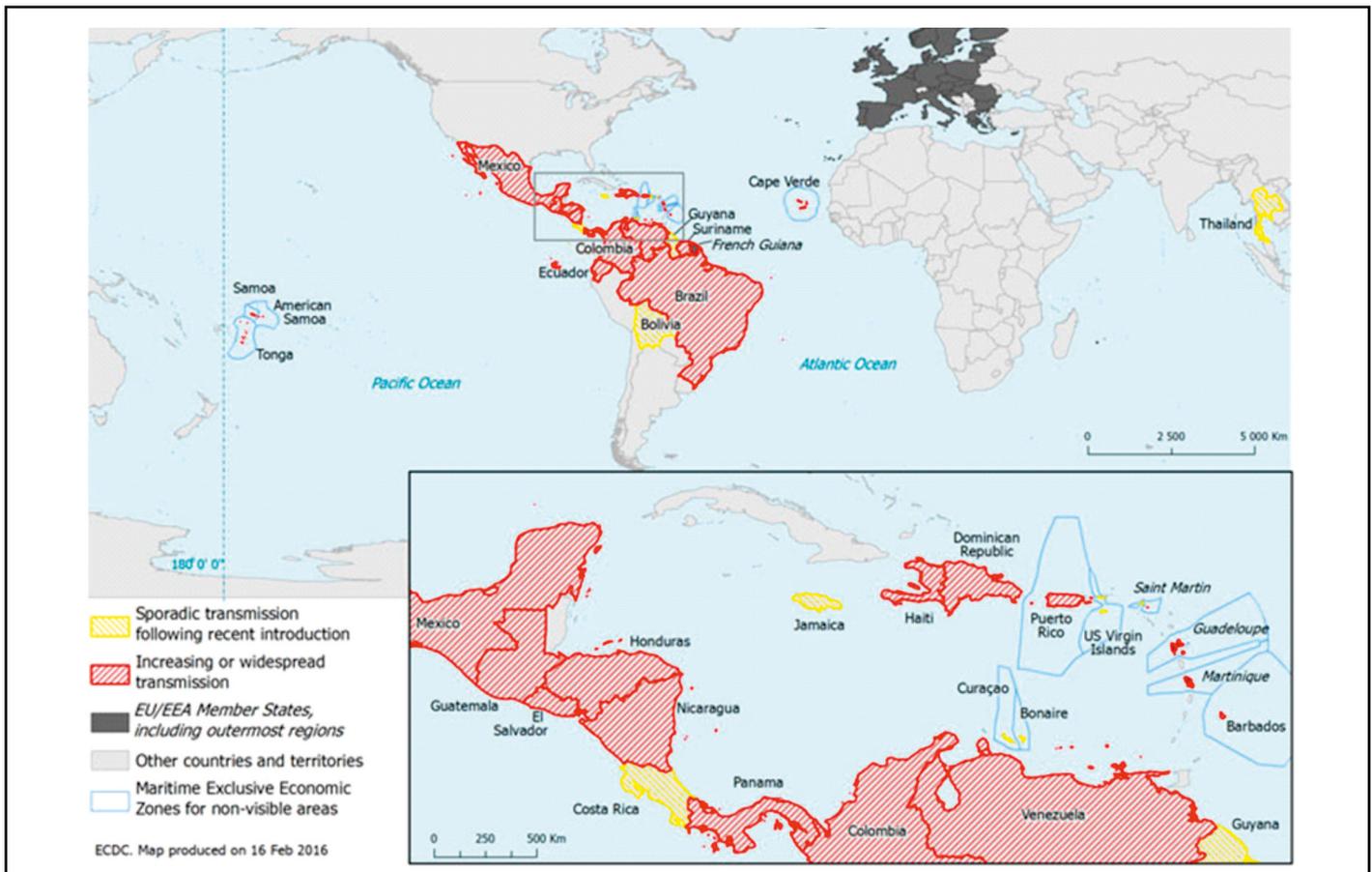
En febrero de 2015 se inició un brote de virus Zika en Brasil que afectó inicialmente a los estados de Bahía y Rio Grande do Norte, pero que se ha extendido a casi todo el país²⁰⁻²². Tras la detección en Brasil, se ha identificado transmisión autóctona en la mayoría de los países de la Región de las Américas. La cepa identificada en estos brotes es la de origen asiático.

Fuera de la Región de las Américas, en octubre de 2015 el Ministerio de Salud de Cabo Verde detectó por primera vez casos confirmados de enfermedad por virus Zika²³.

En la Figura 1 se muestran los países con transmisión autóctona hasta el 16 de febrero de 2016; el mapa actualizado se puede consultar en este enlace: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx.

Numerosas especies pertenecientes al género *Aedes* pueden actuar como vectores del virus. En el continente africano se ha detectado virus Zika en numerosas especies locales y un reciente estudio en Gabón confirmó virus Zika en *Ae. albopictus* durante un brote de enfermedad en 2007²⁴. En Asia se ha detectado el

Figura 1. Países y territorios con transmisión autóctona del virus Zika, febrero 2016.



Fuente: ECDC.

virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*²⁵⁻²⁷. En la región del Pacífico están presentes varios mosquitos de este género. Los más abundantes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* pero también juegan un papel importante en la transmisión especies locales como *Ae. polynesiensis* o *Ae. hensilli*. Éste último fue la especie más abundante capturada en los estudios entomológicos llevados a cabo durante el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia aunque no se logró aislar el virus Zika en ningún mosquito²⁸. En los países de América Latina *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* se han extendido a gran velocidad durante las últimas tres décadas²⁹ por lo que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores³⁰.

Enfermedad por virus Zika

La enfermedad por virus Zika presenta una sintomatología por lo general leve que puede pasar desapercibida o diagnosticarse erróneamente como dengue, chikungunya u otras patologías virales que cursen con fiebre y exantema³¹. Los síntomas principales son:

- Elevación de la temperatura corporal.
- Exantema maculopapular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo.
- Artritis o artralgia pasajera con inflamación de articulaciones (principalmente en las articulaciones pequeñas de manos y pies).
- Hiperemia conjuntival.
- Síntomas inespecíficos como mialgia, cansancio y dolor de cabeza.

El periodo de incubación oscila entre 3 y 12 días y la duración de la sintomatología entre 2 y 7 días³¹. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que tan solo 1 de cada 4 infectados desarrolla clínica^{14,32,33}.

La transmisión del virus se produce a través de la picadura del mosquito vector. En humanos el virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen, leche materna y líquido amniótico^{19, 32,34-37}. Recientemente se ha documentado la posibilidad de transmisión del virus por vía sexual y a través de sangre y derivados, aunque las evidencias son todavía limitadas.

Se han descrito dos casos de posible infección por vía sexual. El primero fue detectado en 2008 en Estados Unidos a partir de un hombre que se infectó con el virus Zika en Senegal y que transmitió la infección a su mujer, que no había viajado fuera del país³⁸. El segundo fue el caso de un residente en Dallas, EEUU, que no había viajado a áreas conocidas de riesgo y que había mantenido relaciones sexuales con una persona enferma que había regresado de un país con transmisión del virus³⁹. Durante el brote en Polinesia Francesa, se aisló el virus Zika en un paciente

que había tenido síntomas de la enfermedad y que presentaba hematospermia³⁶. Una publicación reciente informa de un caso identificado también durante el brote en Polinesia Francesa, en el que se detectó virus Zika por PCR en semen hasta 62 días después del inicio de síntomas⁴⁰.

Por otra parte, existen evidencias científicas respecto a la posibilidad de transmisión de la infección a través de sangre y hemoderivados. Dos estudios en donantes de sangre asintomáticos durante el brote del 2013-2014 en la Polinesia Francesa encontraron un 0,8% y un 3% de positividad para virus Zika por PCR^{41,42}. Por otra parte, autoridades sanitarias de Brasil han notificado dos casos probables relacionados con transmisión por transfusiones sanguíneas en marzo de 2015 y febrero de 2016⁴³⁻⁴⁵.

El diagnóstico de confirmación de laboratorio se basa en el aislamiento del virus o en su detección por PCR en muestra clínica^{45,46} o a través de pruebas serológicas. El periodo virémico es corto, siendo el virus detectable en sangre aproximadamente entre el tercer y quinto día tras la aparición de síntomas³¹. La detección de anticuerpos IgM e IgG es posible a través de ELISA e inmunofluorescencia. Los anticuerpos pueden detectarse en suero a partir del quinto o sexto día tras el inicio de la sintomatología aunque los resultados han de interpretarse con cautela pues se han notificado falsos positivos por reacciones cruzadas producidas por otros *flavivirus*. Por ello se aconseja que en los casos positivos se realice un test de neutralización para confirmar la infección^{46,47}. En España el Centro Nacional Microbiología tiene capacidad para la detección del virus Zika.

Actualmente no existe una vacuna disponible para esta enfermedad y su tratamiento es sintomático.

Posibles complicaciones asociadas a la enfermedad por virus Zika

Síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas

Durante el brote ocurrido en la Polinesia Francesa en Nueva Caledonia se observó por primera vez un incremento de complicaciones neurológicas que podrían estar relacionadas con la infección por virus Zika. Entre noviembre de 2013 y febrero de 2014 se notificaron 74 casos de enfermedad neurológica o autoinmune en la zona epidémica, incluyendo 42 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB). De los 42 SGB registrados, 37 (88%) habían presentado signos y síntomas compatibles con infección por virus Zika⁴⁸. En uno de ellos se confirmó por PCR dicha infección y el resto mostraron IgG positiva frente al virus Zika⁴⁹⁻⁵¹. La posibilidad de producir otros síndromes neurológi-

cos (meningitis, meningoencefalitis y mielitis) también ha sido descrita en este brote⁵².

En el reciente brote que está ocurriendo en Brasil también ha sido documentada la aparición de síndromes neurológicos asociados a una historia reciente de infección por virus Zika. En julio de 2015 fueron detectados, en el estado de Bahía, 76 síndromes neurológicos, de los que el 55% fueron diagnosticados como SGB³³. Entre los que presentaron SGB, el 62% tenían síntomas compatibles con infección por virus Zika. Las investigaciones para confirmar la asociación de este tipo de síndromes y la infección por virus Zika están aún en curso. Adicionalmente, el 25 de noviembre de 2015 el Centro de Investigación de la Fundación Oswaldo Cruz en Brasil informó que se había confirmado infección por virus Zika en 10 de 224 muestras analizadas con sospecha de dengue. Siete de las diez muestras analizadas correspondían a pacientes con síndrome neurológico⁴⁸. Brasil notificó en 2015 1.708 casos de SGB a nivel nacional, lo que representa un incremento del 19% comparado con 2014 (1.439 casos)⁵³.

Venezuela, Colombia, El Salvador y Surinam también han notificado un aumento inusual de casos de SGB entre los meses de diciembre de 2015 y febrero de 2016. En algunos de los casos ha sido confirmada la infección por el virus Zika^{52,54}.

Por otro lado, entre enero y febrero de 2016 han sido notificados en varias regiones casos puntuales de infección por virus Zika que presentaban clínica neurológica: 2 casos de SGB en Martinica, un caso de mielitis en Guadalupe y otro de síntomas neurológicos sin especificar en un caso importado en Francia⁵⁵.

Microcefalia y otras alteraciones neurológicas en recién nacidos

La infección por virus Zika también se ha relacionado con la aparición de alteraciones neurológicas en recién nacidos. El Ministerio de Salud de Brasil ha notificado 5.079 casos sospechosos de microcefalia desde principios de 2015 hasta la semana epidemiológica 5 del 2016, de los cuales 3.852 se encuentran en investigación. De ellos, 462 se han confirmado como relacionados con infección congénita y en 41 de estos casos se ha confirmado la infección por virus Zika. Se han descartado 765 casos. La mayoría de estos casos están localizados en el noreste del país^{33,57}. Entre 2010 y 2014 se habían registrado un promedio anual de 163 (DE 16,9) casos de microcefalia a nivel nacional²². La Figura 2 muestra la distribución geográfica de los casos de microcefalia en el periodo 2010-2014 en comparación con 2015.

Las autoridades sanitarias de la Polinesia Francesa también han notificado recientemente un incremento inusual de malformaciones del sistema nervioso central durante el periodo

2014-2015, coincidiendo con los brotes de virus Zika en la isla. Durante este periodo fueron notificadas 17 malformaciones neurológicas en recién nacidos (comparado con entre 0 y 2 en los años previos) y se hallaron anticuerpos frente a virus Zika en muestras de 4 de las madres, lo que sugirió una posible infección durante el embarazo³³.

En EEUU, el Departamento de Salud de Hawaii ha confirmado el 15 de enero de 2016 la identificación de virus Zika en un recién nacido con microcefalia cuya madre residió en Brasil en mayo de 2015⁵⁶.

Entre diciembre de 2015 y enero de 2016 se informó asimismo sobre la detección de lesiones oculares en la región macular y perimacular en recién nacidos con microcefalia. En ellos, la mayoría de las madres habían manifestado síntomas compatibles con la infección por virus Zika durante el primer trimestre de gestación^{57,58}.

Recientemente ha sido confirmada la presencia de virus Zika en un feto de 32 semanas en Eslovenia, cuya madre había viajado a Brasil y se había infectado en la semana 13 de embarazo. El feto presentaba microcefalia con calcificaciones en el tejido cerebral y la placenta, además de importantes alteraciones neurológicas. El virus Zika fue detectado mediante PCR y microscopía electrónica en el tejido cerebral del feto. Este hallazgo refuerza la hipótesis de la asociación entre la infección por el virus y el desarrollo de malformaciones neurológicas⁵⁹.

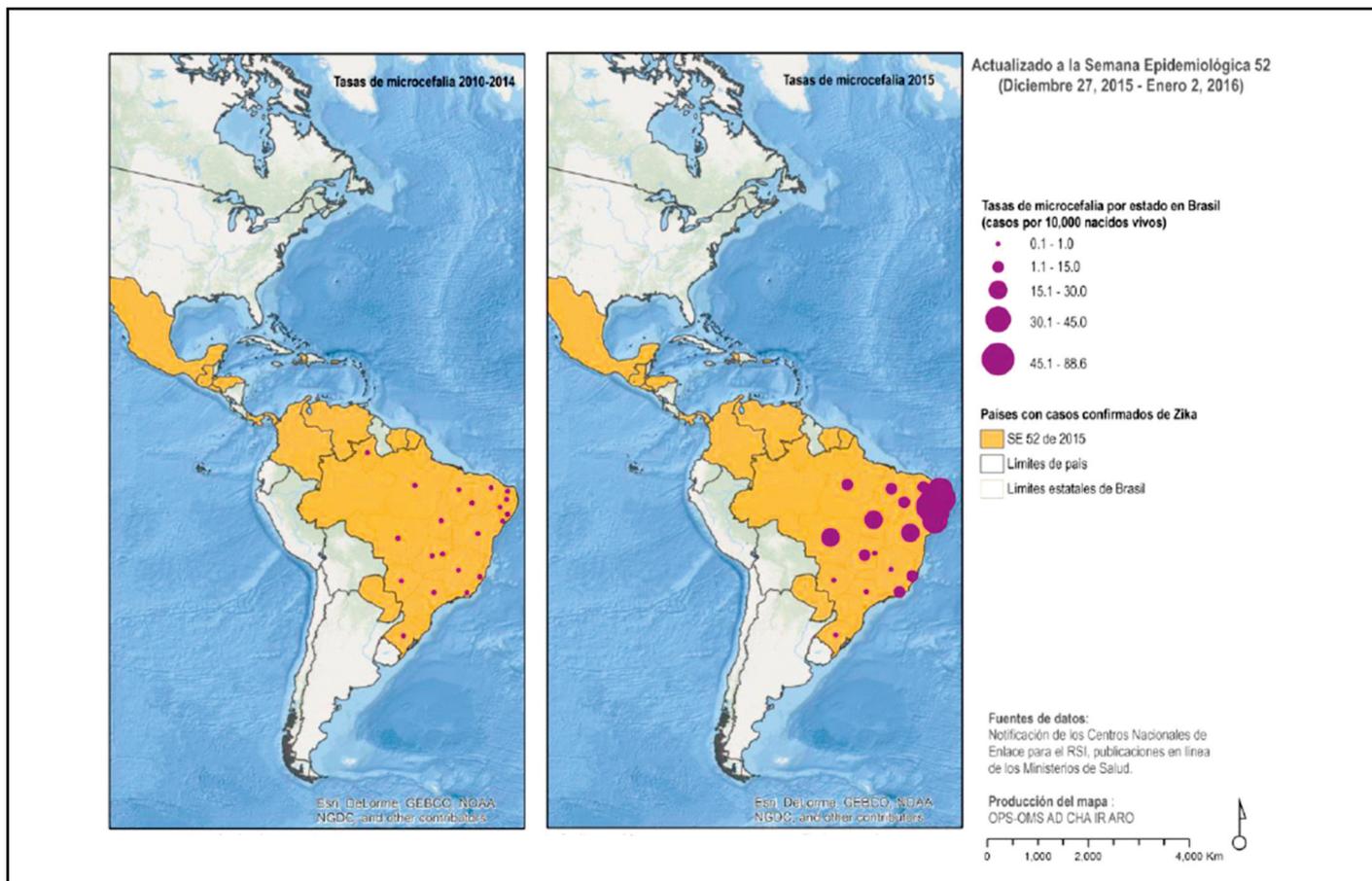
Situación actual del vector competente en España, *Aedes albopictus*

Uno de los vectores competentes para la transmisión del virus Zika, el *Ae. albopictus*, está presente en una parte importante del territorio español, incluyendo catorce provincias de siete Comunidades Autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, País Vasco, Aragón⁶⁰⁻⁶⁵. La Figura 3 muestra la distribución geográfica del vector *Ae. albopictus* en España en diciembre de 2015.

Evaluación de riesgo de introducción y transmisión del virus Zika en España

Hasta la notificación de este brote, la enfermedad por virus Zika era una enfermedad desconocida en España y en los países de la Unión Europea, por lo que no se cuenta con sistemas de vigilancia específicos. Además, su detección se ve dificultada por el hecho de que hasta un 75% de los casos pueden ser asintomáticos y de que su sintomatología es muy parecida a la

Figura 2. Países y territorios con casos confirmados de infección por virus Zika (transmisión autóctona) hasta la semana 52 de 2015 y tasas de microcefalia por estado de Brasil, 2010-2014 y 2015.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. 17 de enero de 2016.

del dengue, el chikungunya y otras arbovirosis que cursan con exantema y fiebre. Hasta el día 16 de febrero de 2016 en España han sido notificados 25 casos importados.

Riesgo de introducción del virus Zika en España

El principal riesgo de introducción en España estaría asociado con la llegada de viajeros infectados procedentes de áreas endémicas en las comunidades autónomas donde hay presencia del vector competente.

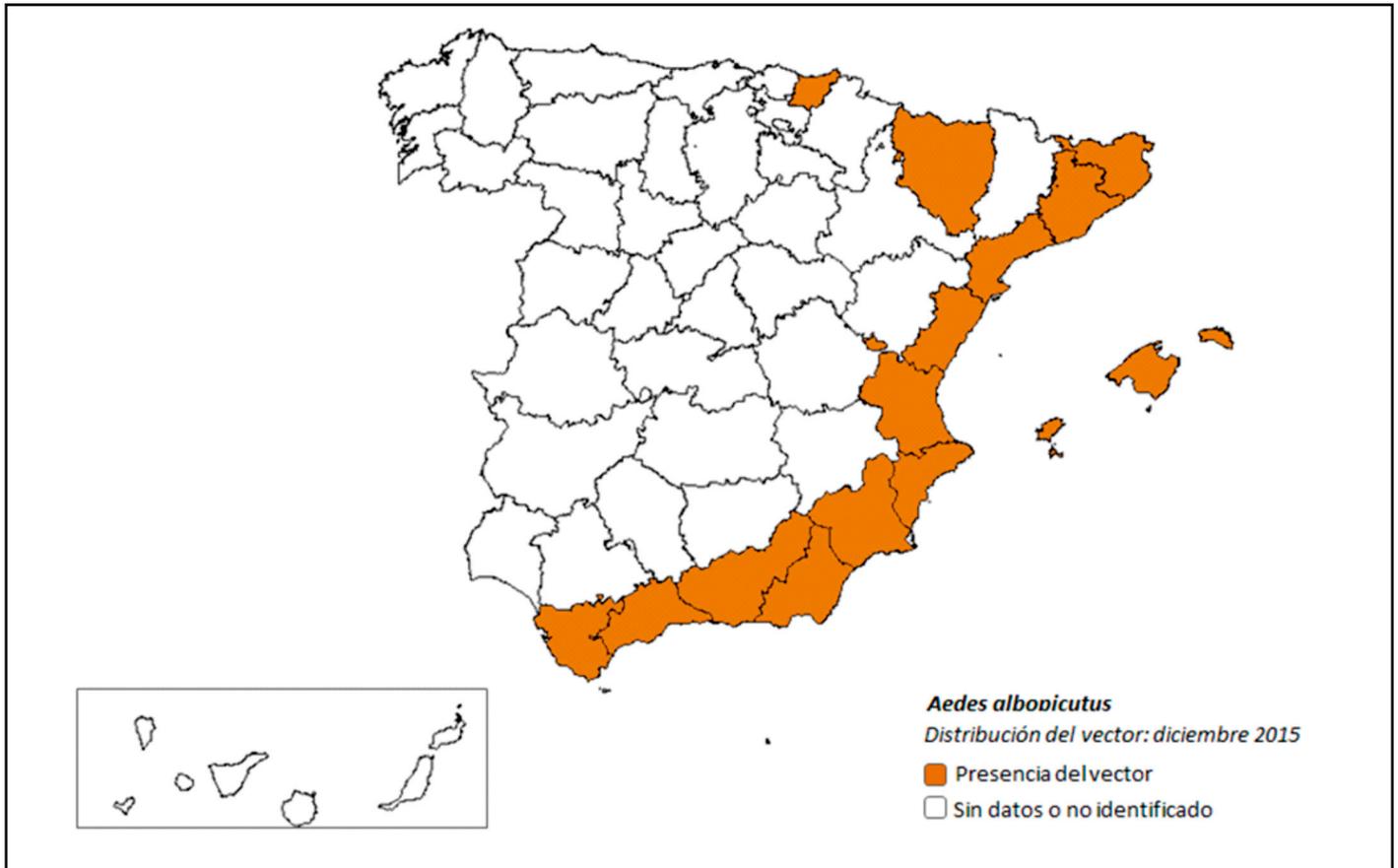
En 2014 la población española realizó 11.782.715 viajes al extranjero de los que 764.018 fueron a América Latina⁶⁶. Durante 2014 visitaron nuestro país un total de 64.995.275 turistas extranjeros, de los que 1.699.965 eran originarios de América Latina. De estos, 441.015 procedían de Brasil, 323.741 de Méjico y 158.567

de Venezuela, algunos de los países con transmisión autóctona del virus⁶⁷. Del total de turistas extranjeros, un alto porcentaje visitó comunidades con presencia del vector: Cataluña (25,9%), Baleares (17,5%), Andalucía (13,1%), Comunidad Valenciana (9,6%), País Vasco (2,4%) y Murcia (1,2%)⁶⁸.

Si se introdujera el virus hay que tener en cuenta que el turismo interno en España también es elevado, con un total de 139.614.605 desplazamientos internos⁶⁹, muchos de ellos durante los meses de verano entre la costa mediterránea y el resto de comunidades.

La costa mediterránea, principal zona en la que se ha identificado el vector del virus Zika, es uno de los destinos de preferencia, tanto para el turismo interno como extranjero, y el número de residentes aumenta de forma considerable durante los meses de verano, periodo de máxima actividad vectorial, por lo que la población susceptible en áreas de riesgo aumenta notablemente.

Figura 3. Provincias con presencia del vector *Aedes albopictus* en España. Diciembre de 2015.



Fuente: elaboración propia⁶⁰⁻⁶⁵.

Riesgo de transmisión del virus Zika en España

La probabilidad de que exista transmisión del virus Zika en España depende de los siguientes factores:

- la presencia del vector en el entorno,
- la introducción del virus por un viajero infectado procedente de áreas endémicas,
- la presencia de población susceptible a la infección,
- la coincidencia en el espacio y en el tiempo de un caso importado virémico con el vector y
- la posibilidad de que el virus encuentre las condiciones favorables para su transmisión.

Estos factores están presentes en nuestro país en distinta magnitud en las zonas geográficas donde con presencia del vector competente, especialmente durante los meses de mayo a noviembre. La intensidad de dicha transmisión, en caso de producirse, dependerá de la abundancia del vector en cada lugar y la afluencia de personas infectadas procedentes de zonas endémicas durante los meses que el vector está activo. Dada

la alta incidencia de la enfermedad en zonas endémicas con estrecha relación con España y la susceptibilidad a la infección de toda la población española, al no haber estado en contacto previo con este virus, existe un riesgo de transmisión autóctona del virus Zika real durante el periodo de actividad vectorial en España. El riesgo de transmisión es prácticamente nulo durante el periodo invernal, dada la dudosa actividad vectorial durante este periodo, en todo caso asociada a las condiciones climáticas favorables que en ocasiones tienen lugar en zonas limitadas de la costa mediterránea.

La principal preocupación en términos de impacto grave sobre la salud de la población en estos momentos es la asociación entre la infección por virus Zika y los casos de microcefalia en fetos y recién nacidos, así como complicaciones neurológicas. Por ello, las recomendaciones y acciones de prevención y promoción de la salud deben considerar de manera especial a las mujeres embarazadas. También es prioritario confirmar la relación entre este virus y la aparición de complicaciones neurológicas para valorar su impacto potencial en la población.

Conclusiones

- No se puede descartar el riesgo de introducción y transmisión autóctona del virus Zika en nuestro territorio, considerando su rápida expansión por la región de las Américas, la frecuente comunicación de España con estos países y la presencia del vector *Ae. albopictus* en siete Comunidades Autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía, Baleares, Aragón y País Vasco.
- La población española es mayoritariamente susceptible y por tanto vulnerable a la infección por el virus Zika.
- Las embarazadas constituyen el grupo de mayor riesgo al que deben ir dirigidas las recomendaciones y acciones de promoción y prevención, basándose en la evidencia disponible que relaciona la infección por virus Zika con la aparición de anomalías congénitas.
- La asociación entre la infección por virus Zika y la aparición de síndromes neurológicos continúa en estudio.
- El Centro Nacional de Microbiología es el laboratorio nacional de referencia de arbovirosis y tiene capacidad para el diagnóstico de la infección del virus de Zika. Las comunidades autónomas también están desarrollando sistemas de diagnóstico primario.
- Se han elaborado un Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ProtocoloVigilanciaZIKA_11.02.2016.pdf) y un Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Protocolo2actuacion_embarazadasZika_15.02.2016.pdf). También se está elaborando un Protocolo de vigilancia de la infección congénita por virus Zika. Todos ellos tienen el objetivo de detectar de forma precoz los casos importados y autóctonos, prevenir y controlar posibles brotes y garantizar el correcto manejo de los casos para reducir el riesgo de transmisión.
- La eficacia de la respuesta frente a las enfermedades transmitidas por vectores se consigue con un abordaje integral, por lo que es importante la coordinación con los sectores implicados a nivel local: sanitario, medioambiental, entomológico y educativo.

Recomendaciones

- Establecer una vigilancia específica de la enfermedad por virus Zika y difundir información entre los profesionales sanitarios, de forma que los casos importados se detecten lo antes posible para prevenir la transmisión autóctona.
 - Reforzar, a través de los servicios de Sanidad Exterior y de atención al viajero, las recomendaciones para que los viajeros internacionales tomen medidas de protección individual en las zonas de riesgo y que acudan al médico a la vuelta de su viaje si presentan síntomas compatibles con la enfermedad. Las recomendaciones para viajeros se pueden consultar en este enlace: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/virus_zika_15Febrero2016.pdf
 - Las mujeres embarazadas o que están tratando de quedarse embarazadas y que planean viajar a las zonas afectadas por la transmisión del virus Zika podrían considerar posponer el viaje si no es imprescindible. En caso de que no sea posible retrasar el viaje, deben extremar las medidas de precaución necesarias para evitar las picaduras de mosquitos.
 - Los hombres que regresan de zonas afectadas con transmisión local de virus Zika deben considerar usar preservativo en sus relaciones sexuales con mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas durante 28 días, si no han tenido síntomas compatibles con infección por virus Zika y por un periodo de 6 meses, en el caso de haber padecido la enfermedad confirmada por laboratorio.
 - Se deben retrasar las donaciones de sangre durante 28 días en caso de haber viajado a áreas de riesgo.
 - Implementar medidas de control vectorial orientadas a la reducción de la densidad del vector en las zonas donde *Ae. Albopictus* está presente, procurando la colaboración de la población y la coordinación intersectorial.
- Esta evaluación del riesgo se actualizará a medida que se disponga de más información que pueda afectar a las conclusiones y recomendaciones.

Bibliografía

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20.
2. Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1953;47(1).
3. Haddock AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (stegomyia) africanus* (theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ.* 1964;31.
4. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76(4):552-62.
5. Kirya BG, Okia NO. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977;71(4):254-60.

6. Kirya BG, Okia NO. A yellow fever epizootic in Zika Forest, Uganda, during 1972: Part 2: Monkey serology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977;71(4):300-3.
7. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):521-34.
8. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979;83(2):213-9.
9. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol.* 1998;72(1).
10. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1).
11. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(2).
12. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347-50.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Geographical distribution [Internet]. Zika Virus Home. 2015 [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>
14. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
15. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1085-6.
16. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 2014. Stockholm: ECDC. 2015.
17. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):381-2.
18. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):595-6.
19. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, Brazil an the Pacific region-25 May 2015. Stockholm: ECDC. 2015;
20. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-6.
21. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV Dos, Santos CND Dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* junio de 2015;110(4):569-72.
22. Centro de operaciones de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. Informe epidemiológico No 08 – Semana epidemiológica 1/2006 [Internet]. [citado 20 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-08---SE-01-2016---Valida---o-12jan2016---VALIDADO-PELO-CLAUDIO--e-com-os-estados-por-webconfer--n.pdf>
23. Ministério da Saúde. Cabo verde. Ministério da Saúde confirma infecção por Vírus Zika no concelho da Praia [Internet]. 2015 [citado 26 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.minsaude.gov.cv/index.php/rss-noticias/912-ministerio-da-saude-confirma-infeccao-por-virus-zika-no-concelho-da-praia>
24. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2).
25. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18(3):411-5.
26. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8).
27. Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8).
28. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10).
29. Jorge R, Rey, Philip Lounibos. Ecology of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Americas and disease transmission. *Biomédica.* 2015;35(2):177-85.
30. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana 45. [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. 2015 [citado 26 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <file:///D:/usuarios/sgilt/Downloads/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2045.pdf>
31. Ios S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302-7.
32. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
33. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015 [Internet]. 2015 [citado 3 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <file:///D:/usuarios/sgilt/Downloads/2015-dic-1-cha-alerta-epi-zika-sindrome-neuro.pdf>
34. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015;68:53-5.
35. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):84-6.
36. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):359-61.
37. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(13).
38. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880-2.
39. Dallas County Health and Human Services. DCHHS Reports First Zika Virus Case in Dallas County Acquired Through Sexual Transmission [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.dallascounty.org/department/hhs/press/documents/PR2-2-16DCHHSReportsFirstCaseofZikaVirusThroughSexualTransmission.pdf>
40. Barry Atkinson, Pasco Hearn, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J. Aarons, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerging Infectious Disease journal* [Internet]. 2016;22(5). Recuperado a partir de: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107>

41. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, *et al.* Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
42. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, *et al.* Sero-prevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013. *Int J Infect Dis.* 2015;41.
43. Herriman R. Transfusion-associated Zika virus reported in Brazil. 18 December 2015. *Outbreak News Today* [Internet]. 3 de febrero de 2016. C.; Recuperado a partir de: <http://outbreaknewstoday.com/transfusion-associated-zika-virus-reported-in-brazil-76935/>
44. Prefeitura de Campinas (Brasil). Notícias: Campinas tem o primeiro caso de Zika vírus confirmado [Internet]. 2016. Recuperado a partir de: <http://www.campinas.sp.gov.br/noticias-integra.php?id=29241>
45. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol.* 2012;84(9):1501-5.
46. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, *et al.* Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
47. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, *et al.* First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(4).
48. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. 17 de enero 2016. [Internet]. [citado 20 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484
49. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(9).
50. Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie a virus Zika en Polynésie Française, 2013-2014. BISES [Internet]. 2015 [citado 26 de noviembre de 2015];13. Recuperado a partir de: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf
51. Millon P. Epidemiologie des syndromes de Guillain-Barre en Nouvelle-Calédonie entre 2011 et 2014 : influence des arboviroses. *Human health and pathology.* 2015;
52. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. 10 de febrero 2016 [Internet]. [citado 11 de febrero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es
53. World Health Organization. Neurological syndrome and congenital anomalies. 5 February 2016. Zika situation report [Internet]. Recuperado a partir de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1
54. WHO-Event Information Site. El Salvador: Síndrome de Guillain-Barré. Actualización 9 de febrero de 2016.
55. Cire Antilles Guyane. Emergence du virus Zika aux Antilles Guyane. Point épidémiologique du 4 février - N°5 / 2016 [Internet]. [citado 11 de febrero de 2016]. Recuperado a partir de: file:///D:/usuarios/asanchezg/Downloads/pe_zika_antilles_guyane_040%20216.pdf
56. Hawaii Department of Health. News Release Jan. 15, 2016. Confirmation of Zika infection in baby born with microcephaly. [Internet]. [citado 19 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://health.hawaii.gov/news/files/2013/05/HAWAII-DEPARTMENT-OF-HEALTH-RECEIVES-CONFIRMATION-OF-ZIKA-INFECTION-IN-BABY-BORN-WITH-MICROCEPHALY.pdf>
57. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet.* 387(10015):228.
58. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias J, Prazeres J, *et al.* Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology* [Internet]. 9 de febrero de 2016; Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0267>
59. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de febrero de 2016 [citado 12 de febrero de 2016]; Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
60. Alarcón-Elbal, P. *et al.* Primeros hallazgos de Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse, 1894) en la provincia de Valencia, España. *Anales de Biología.* 2013;35:95-9.
61. Aranda, C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito Aedes albopictus in Spain. *Med Vet Entomol.* 20(150-152).
62. Gimenez N, *et al.* Introduction of Aedes albopictus in Spain: a new challenge for public health. *Gac Sanit.* 21:25-8.
63. Lucientes-Curdi J, *et al.* Dispersion of Aedes albopictus in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health.* 2014;24(4):637-40.
64. Lucientes J, Molina R. Informe anual sobre la vigilancia entomológica en puertos y aeropuertos españoles 2014. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/05-INFORME2014-final-vigilancia-entomologica-MSSSI-2014.pdf>
65. Torrell-Sorio A, Fernández-Rodríguez J. Caracterització de la població del mosquit tigre asiàtic (Aedes albopictus) a Catalunya 2008. Direcció General del Medi Natural/Generalitat de Catalunya. 2008.
66. Instituto de Turismo de España. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. Número de viajes por destino interno y emisor desagregados, según tipo de viaje (FAMILITUR) 2014. [Internet]. [citado 12 de enero de 2015]. Recuperado a partir de: <http://estadisticas.tourspain.es/WebPartInformes/paginas/rvisor.aspx?ruta=%2fFamilitur%2fEstructura%2fAnual%2fN%C3%BAmero+de+viajes+por+destino+interno+y+emisor+desagregados+seg%C3%BAn+tipo+d+e+viaje.+&Ref.1846&par=1&idioma=es-ES&anio=2014>
67. Instituto de Turismo de España. Movimientos turísticos en fronteras (FRONTUR). Entradas de turistas según País de Residencia. 2014. [Internet]. Instituto de Turismo de España. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://estadisticas.tourspain.es/WebPartInformes/paginas/rvisor.aspx?ruta=%2fFrontur%2fEstructura%2fAnual%2fEntradas+de+turistas+seg%C3%BAn+Pa%C3%ADs+de+Residencia.+&Ref.203&par=1&idioma=es-ES&anio=2014>
68. Instituto de Turismo de España. Entradas de turistas según Comunidad autónoma de destino principal. 2014. Instituto de turismo de España. [Internet]. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.iet.tourspain.es/es-es/estadisticas/frontur/informesdinamicos/paginas/anual.aspx>
69. Instituto de Turismo de España. Número de viajes por destino interno y emisor desagregados, según tipo de viaje. 2014. [Internet]. Ministerio de Industria, Energía y Turismo. [citado 25 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.iet.tourspain.es/es-es/estadisticas/familitur/informesdinamicos/paginas/anual.aspx>