

Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España.

20 de enero de 2016

Justificación de la Evaluación de Riesgo

El virus Zika, transmitido por mosquitos del género *Aedes*, produce por lo general una enfermedad leve en el ser humano, si bien recientemente se han descrito cuadros neurológicos y anomalías congénitas asociadas a infecciones por este virus. 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. Durante el 2015 se ha detectado transmisión autóctona del virus en varios países de América Latina. 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 enfermedad 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 reciente descripción de cuadros neurológicos graves y microcefalias en recién nacidos de madres infectadas asociados a la infección por este virus requiere un seguimiento estrecho de las evidencias sobre las complicaciones asociadas a este virus

Descripción del evento

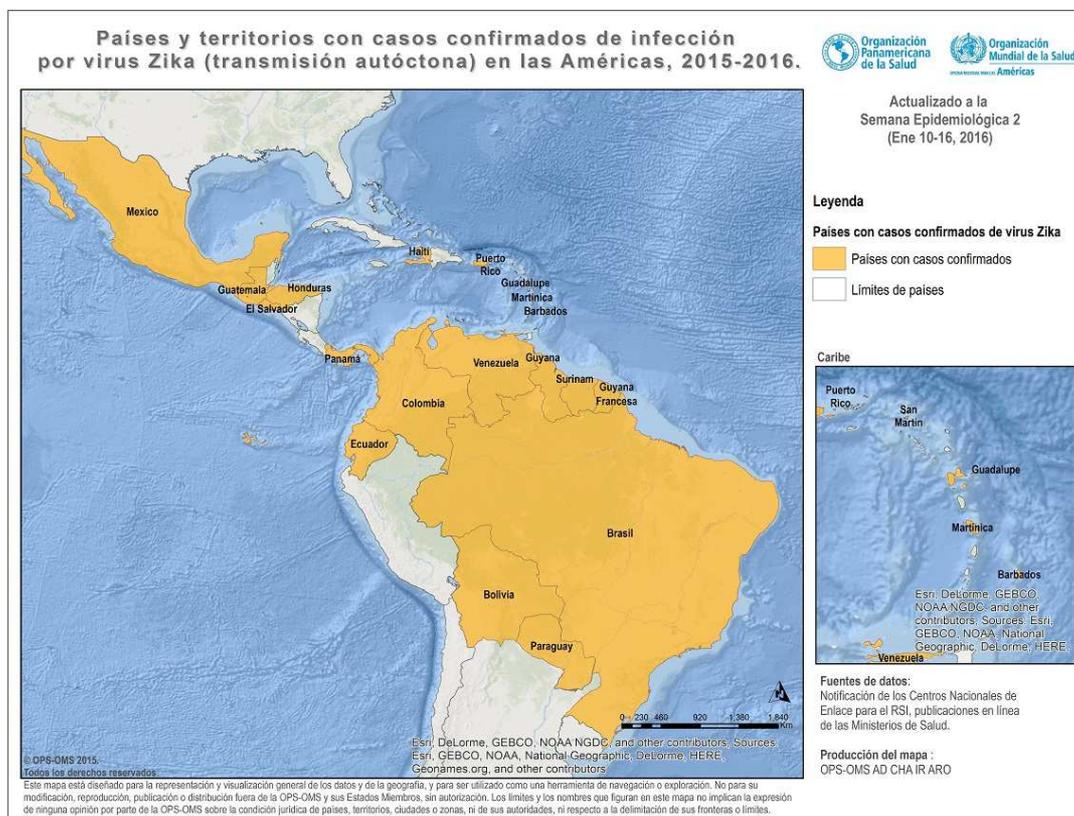
El virus Zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, el mismo al que pertenecen el virus del dengue, la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa. Fue descubierto por primera vez en 1947, en el bosque Zika en Uganda, durante estudios de vigilancia de fiebre amarilla selvática en monos Rhesus (1). El virus presentaba originalmente un ciclo selvático donde el huésped principal eran los primates no humanos y su vector 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 1952 (7) y no fue hasta 1968 cuando se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria (8). Estudios genéticos han demostrado dos linajes principales de este virus, el africano y el asiático (9–11). 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 Asia (14). Posteriormente, entre 2013 y 2014 tuvo lugar otro brote en la Polinesia

Francesa (15,16) que se extendió a Nueva Caledonia (17). 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 mayo de 2015 se confirmó en Brasil la transmisión autóctona del virus Zika. El brote comenzó en febrero y afectó a los estados de Bahía y Rio Grande del Norte; posteriormente se está extendiendo por el resto del país(20–22). Además la transmisión está avanzando por la región; hasta el 20 de enero de 2016 los países y territorios que han confirmado circulación autóctona de virus Zika son los siguientes: Brasil, Barbados, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana, Guyana Francesa, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Guadalupe, Surinam, Venezuela y Bolivia. Ver figura 1.

Figura 1. Países y territorios de las Américas con transmisión autóctona del virus Zika, 2015-2016.



Fuente: OPS (http://www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/IR/Viral_Diseases/Zika-Virus/2016-cha-casos-conf-zika-americas-se-2.jpg?ua=1)

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 Zika virus (23).

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 2007 (24). En Asia se ha detectado el 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

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 mosquito (28). En los países de América Latina *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* se han extendido a gran velocidad durante las últimas tres décadas (29) por lo que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores (30).

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 exantema (31). Los síntomas principales son:

- Elevación de la temperatura corporal por encima de 37,2°C.
- Exantema maculo-papular 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 días (31). 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 y leche materna (32,34–37). Hasta la fecha no se ha documentado ningún caso de infección por virus Zika por transmisión sanguínea. Sin embargo, un estudio en donantes de sangre asintomáticos durante el brote del 2013-2014 en la Polinesia Francesa encontró un 3% de positividad para virus Zika por PCR, por lo que no se puede descartar la posibilidad de transmisión a través de transfusiones sanguíneas (32). Respecto a la transmisión sexual, la evidencia existente apoya la posibilidad de transmisión por esta vía. En diciembre de 2013, durante el brote en la Polinesia Francesa, se aisló el virus Zika en un paciente con hematospermia (37). Previamente, en 2008, se había notificado un caso de posible transmisión sexual 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 de EEUU (38). En todo caso, no se conoce el papel que pueden jugar estos posibles modos de transmisión en la extensión de la enfermedad.

El diagnóstico de confirmación de laboratorio se basa en el aislamiento del virus o en su detección por PCR en muestra clínica (39,40) 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 síntomas (31). 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, en este caso sería necesaria un test de neutralización para confirmar la infección (40,41).

En España el Centro Nacional Microbiología tiene capacidad para la detección del virus Zika.

Posibles complicaciones asociadas a la enfermedad por virus Zika

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. 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 Zika (42). En uno de ellos se confirmó por PCR dicha infección y el resto mostraron IgG positiva frente al virus Zika (43–45).

En el reciente brote que está ocurriendo en Brasil también ha sido documentada la aparición 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 confirmados como SGB (33). Entre los que presentaron SGB, el 62% presentaron 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 (Brasil) informó que se había confirmado infección por ZIKV en 10 de 224 muestras analizadas con sospecha de dengue. Siete de las 10 muestras analizadas correspondían a pacientes con síndrome neurológico (42). En enero de 2016, El Salvador notificó la detección de un incremento inusual de SGB desde inicios de diciembre de 2015. En promedio El Salvador registra 14 casos de SGB por mes (169 casos por año). Sin embargo, entre el 1 de diciembre de 2015 y el 6 de enero de 2016 se registraron 46 SGB, de los cuales 2 fallecieron. De 22 pacientes en que la información estaba disponible 12 (54%) presentaron enfermedad febril eruptiva entre los 7 y 15 días previos al inicio del SGB (42).

Actualmente, una situación similar está siendo investigada en otros países de la Región. Estos hallazgos son consistentes con una asociación temporo--espacial entre la circulación del virus de Zika y la aparición de un incremento de síndrome de Guillain--Barré, aunque todavía no está claramente establecida la asociación, la etiopatogenia ni los factores de riesgo (42),

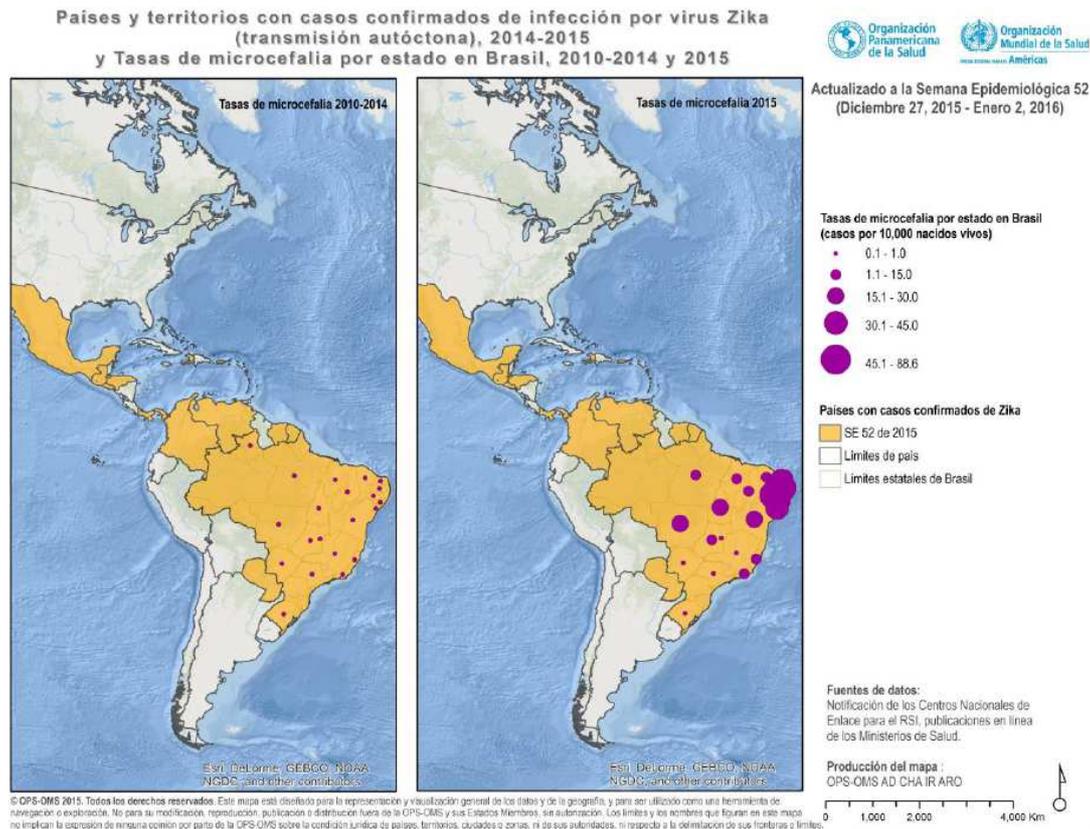
El virus de Zika puede producir otros síndromes neurológicos (meningitis, meningoencefalitis y mielitis), también descritos en el brote de Polinesia francesa (2013--2014) (42).

La infección por virus Zika también se ha relacionado con la aparición de alteraciones neurológicas en recién nacidos. Las autoridades sanitarias de la Polinesia Francesa han notificado recientemente un incremento inusual de malformaciones del sistema nervioso central durante el periodo 2014-2015, coincidiendo con los brotes de Zika virus 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 Zika virus en muestras de 4 de las madres, lo que sugirió una posible infección durante el embarazo (33).

Recientemente el Ministerio de Salud de Brasil ha notificado un aumento inusual de la incidencia de microcefalia en recién nacidos en varios estados del noreste del país en los que también se ha detectado circulación de virus Zika. Desde principios de 2015 hasta la semana epidemiológica 1 del 2016, se registraron 3.530 casos de microcefalia, incluidos 46 fallecidos, en 20 estados y el Distrito Federal. Entre 2010 y 2014, a nivel nacional, se registraron en promedio anual 163 (DE 16,9) casos de microcefalia (22). La mayoría de estos casos están localizados en el noreste del país, siendo el estado de Pernambuco el más afectado con 646

casos. (33,46). La Figura 2 muestra la distribución geográfica comparativa de los casos de microcefalia (promedio anual durante el periodo 2010--2014) en comparación con 2015.

Figura 2. Países y territorios con casos confirmados de infección por virus Zika (transmisión autóctona), 2015--2016, y tasas de microcefalia por estado en Brasil, 2010-2014 y 2015.



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

En estos momentos se están llevando a cabo investigaciones para determinar la relación entre la infección por virus Zika y la aparición de microcefalia en recién nacidos. Se ha detectado la presencia del virus Zika en muestras de líquido amniótico de dos embarazadas con signos fetales de microcefalia. Además, las autoridades de salud han confirmado la detección por PCR de genoma de virus Zika en 4 casos de malformación congénita del estado de Rio Grande do Norte. Los casos corresponden a dos abortos y a dos recién nacidos a término (37 y 42 semanas de gestación respectivamente) que fallecieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejido de ambos recién nacidos resultaron positivas para virus Zika (42,47).

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 2015 (57).

En enero de 2016, se informó sobre la detección de lesiones oculares en la región macular y calcificaciones cerebrales en 3 recién nacidos con microcefalia con posible infección intrauterina por virus Zika. Los 3 recién nacidos presentaron trastornos de pigmentación en la

región macular y pérdida del reflejo foveal unilaterales. En uno de los recién nacidos se detectó además atrofia macular neuroretiniana (48).

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. Desde su primera detección en 2004 el vector se ha establecido en 14 provincias de 7 Comunidades Autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, País Vasco, Aragón (49–54). Ver figura 3.

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



Fuente: elaboración propia (49–54).

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

La enfermedad por virus Zika es una enfermedad desconocida en España y en los países de la Unión Europea, por lo que 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 en caso de aparecer su sintomatología es muy parecida a la del dengue, el chikungunya y otras arbovirosis que cursan con exantema y fiebre. Desde 2013 se han notificado seis casos importados en Europa, procedentes de Tailandia, Polinesia, Brasil y Haití (41,55,56). En España no se ha notificado ningún caso importado de enfermedad por virus Zika.

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 Latina (58). 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 México y 158.567 de Venezuela, algunos de los países con transmisión autóctona del virus (59). 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%) (60).

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 internos (61), 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.

Si tomamos como referencia del riesgo de introducción de virus lo ocurrido con la enfermedad por virus chikungunya, que presenta similares características y actualmente está más extendida en América que el virus Zika, podríamos esperar un número de casos importados no superior a los detectados por esta enfermedad desde que se inició su vigilancia en 2014. En ese año se notificaron 266 casos, de los que un 96% procedía de América Latina, siendo Madrid y Cataluña las CCAA que concentraron un mayor número (63). Durante el año 2015 se han diagnosticado, hasta el 1 de noviembre, 198 casos. Hasta el momento todos los casos notificados han sido importados.

Riesgo de transmisión del virus Zika en España

La probabilidad de que exista transmisión del virus Zika en España va a depender de los siguientes factores: 1) la presencia del vector en el entorno, 2) la introducción del virus por un viajero infectado procedente de áreas endémicas, 3) la presencia de población susceptible a la infección, 4) la coincidencia en el espacio y en el tiempo de un caso importado virémico con el vector y 5) 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 el vector competente está presente, especialmente durante los meses de mayo a octubre. 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,



SECRETARIA GENERAL
DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD
E INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

existe un riesgo de transmisión autóctona del virus Zika real durante el periodo de actividad vectorial en España. El riesgo de transmisión casi desaparece 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. Aunque dicha asociación se encuentra aún en investigación, las evidencias actuales la apoyan fuertemente, lo que convierte a las embarazadas en el grupo de mayor riesgo. Las recomendaciones y acciones de prevención y promoción de la salud deben considerar de manera especial a este grupo de población. También es prioritario confirmar la relación entre este virus y la aparición de complicaciones neurológicas, para valorar su impacto potencial en la población.

Conclusiones y recomendaciones

- Existe un riesgo de introducción y transmisión autóctona del virus Zika en nuestro territorio, considerando la rápida expansión por la región de las Américas del virus Zika, 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 en base a la evidencia disponible que relaciona la infección por virus Zika con la aparición de anomalías congénitas.
- Por otro lado, está también en estudio la asociación entre la infección por virus Zika y la aparición de síndromes neurológicos.
- Es recomendable 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.
- 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.
- Se ha elaborado un Plan Nacional de Prevención y Respuesta ante Enfermedades Transmitidas por Vectores, actualmente en fase de aprobación, que contempla medidas de prevención y control frente a enfermedades transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, aplicables y efectivas contra el virus Zika:
 1. 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
 2. En las zonas en donde el vector *Ae. albopictus* está presente se recomiendan medidas de control vectorial orientadas hacia la reducción de la densidad del vector, procurando la colaboración de la población.
- Es importante 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. Estas medidas de prevención son de especial importancia en las mujeres embarazadas debido a la asociación de esta enfermedad con microcefalia en fetos y recién nacidos.
- 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, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* septiembre de 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.* enero de 1953;47(1).
3. Haddow 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.* septiembre de 1952;46(5):521-34.
8. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* octubre de 1979;83(2):213-9.
9. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol.* enero de 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.* septiembre de 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.* 11 de junio de 2009;360(24):2536-43.

15. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* junio de 2014;20(6):1085-6.
16. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia-14 Feb 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.* febrero de 2015;21(2):381-2.
18. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* octubre de 2014;20(10):O595-6.
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.* octubre de 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 N° 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.* febrero de 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.* mayo de 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. octubre de 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. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Med Mal Infect. julio de 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. julio de 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. enero de 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. febrero de 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, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. mayo de 2011;17(5):880-2.
39. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. J Med Virol. septiembre de 2012;84(9):1501-5.
40. 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. agosto de 2008;14(8):1232-9.

41. 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).
42. 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
43. 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).
44. Henri-Pierre Mallet, Anne-Laure Vial, Didier Musso. 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
45. Millon, P. Epidemiologie des syndromes de Guillain-Barre en Nouvelle-Caledonie entre 2011 et 2014 : influence des arboviroses. *Human health and pathology.* 2015;
46. Ministério da Saúde de Brazil. Boletim epidemiológico. Ministério da Saúde divulga novos dados de microcefalia. [Internet]. 2015 [citado 12 de enero de 2015]. Recuperado a partir de: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21019-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-de-microcefalia>
47. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic-24 Nov 2015. Stockholm: ECDC. 2015;
48. 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.
49. 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.
50. Aranda, C., Eritja, R. & Roiz, D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol.* 20(150-152).
51. Gimenez, N. et al. Introduction of *Aedes albopictus* in Spain: a new challenge for public health. *Gac Sanit.* 21:25-8.
52. Lucientes-Curdi, J. et al. Dispersion of *Aedes albopictus* in the Spanish Mediterranean Area. *Eur J Public Health.* 2014;24(4):637-40.
53. 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>

54. 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.
55. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Gunther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol.* febrero de 2015;63:32-5.
56. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Gunther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(23).
57. 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>
58. 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/rsvisor.aspx?ruta=%2fFamilitur%2fEstructura%2fAnual%2fN%C3%BAmero+de+viajes+por+destino+interno+y+emisor+desagregados+seg%C3%BAn+tipo+de+viaje.+Ref.1846&par=1&idioma=es-ES&anio=2014>
59. 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/rsvisor.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>
60. 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>
61. 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>
62. Velasco E, Cimas M, Díaz O. Enfermedad por virus Chikungunya en España. *Boletín Epidemiológico Semanal Semanas 41-44.* 2014;22(16):219-26.