

Virus de Zika

MARCO AURÉLIO PALAZZI SÁFADI
Y FLAVIA J. ALMEIDA

Virus de Zika

Marco Aurélio Palazzi Sáfydi, MD, PhD

Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

Flavia J. Almeida, MD, PhD

Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

Introducción

Los datos científicos recabados y las lecciones aprendidas tras la introducción del virus de Zika (VZIK) en el Hemisferio Occidental, primero en Brasil y luego con una muy rápida diseminación en las Américas, suministraron una gran cantidad de información inesperada y han sido cruciales para comprender mejor varios aspectos relacionados con la transmisión del virus, sus manifestaciones clínicas, complicaciones neurológicas y especialmente el riesgo de microcefalia y otras malformaciones neurológicas en fetos cuyas madres contraen la infección por el VZIK durante el embarazo¹. En este contexto, la formulación de intervenciones terapéuticas potenciales y estrategias preventivas, como vacunas, son de suma importancia.

En este capítulo se resume el conocimiento actual sobre la infección por el VZIK en los seres humanos y se brinda una perspectiva sobre las cuestiones y los desafíos relacionados con la fabricación de una vacuna inocua y eficaz contra el VZIK.

Etiología

El VZIK es un virus de ARN monocatenario emergente que portan los antrópodos, miembro del serocomplejo *Spondweni* (género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*) y relacionado con otros virus transmitidos por los mosquitos que provocan la fiebre amarilla, el dengue, la enfermedad del Nilo Occidental, la encefalitis de San Luis y la encefalitis japonesa. Por medio de análisis filogenéticos se han identificado dos linajes principales, el africano y el asiático².

Epidemiología

Tras la identificación inicial en 1947 en un mono rhesus centinela (es decir, monos mantenidos en cautiverio con el fin de identificar la actividad de la fiebre amarilla) en una selva de Uganda³, el ZIKV se asoció solamente con pocos casos esporádicos en seres humanos en África y Asia en el curso de los próximos 60 años⁴. Sin embargo, desde 2007, momento en el que se notificó el primer brote del VZIK fuera de África y Asia en los Estados Federados de Micronesia (Yap), se identificó en brotes posteriores en la Polinesia Francesa y en otras Islas del Pacífico⁴. En mayo de 2015, el Ministerio de Salud confirmó la transmisión autóctona del VZIK en relación con un brote de "síndrome de pseudodengue" en el noreste del Brasil. El brote de VZIK siguió evolucionando y se

diseminó geográficamente de manera muy rápida⁵. Desde entonces, en las Américas, 49 países y territorios informaron transmisión local, 24 países y territorios han notificado casos de microcefalia o malformación del sistema nervioso central (SNC) relacionados potencialmente con la infección por el VZIK, y 15 países y territorios han notificado el síndrome de Guillain-Barré (SGB) potencialmente asociado con la infección por el VZIK. Al 14 de abril de 2018, Uruguay es el único país de las Américas con pruebas de un vector competente establecido, pero sin transmisión anterior o actual documentada conocida del VZIK (figura 1)⁵.

Figura 1. Áreas con riesgo de Zika en América Latina y el Caribe



Brasil fue al país más afectado en las Américas, con la notificación de 216.207 casos probables en 2016, 17.594 casos en 2017 y sólo 1.174 casos hasta la décima semana de 2018⁶. Desde 2015, el Ministerio de Salud de Brasil confirmó 3.071 casos de microcefalia o malformación del SNC a raíz de la infección por el VZIK, con la mayoría (60%) de los casos en la región del Noreste, seguido por el Sudeste (24%) y Occidental Central (7%)⁷.

En 2018, se ha notificado una caída sustancial en los casos de infección por el virus de Zika en los países más afectados de las Américas, probablemente por la "inmunidad colectiva" de la población que se tornó inmune después de haberse infectado en años anteriores, reduciendo el número de sujetos susceptibles, sin tratamiento previo y así, limitando la transmisión del virus en la comunidad.

Transmisión y período de incubación

El VZIK es transmitido a los seres humanos por los mosquitos *Aedes aegypti* (y menos comúnmente por otras especies de *Aedes*, como *Aedes polynesiensis*, *Aedes hensilli*, *Aedes africana* y *Aedes albopicta*), el mismo vector que puede transmitir los virus del dengue, chicungunya y fiebre amarilla⁸. El VZIKV ya ha sido aislado en otros mosquitos fuera del género *Aedes*. No obstante, es importante destacar que el aislamiento del VZIK de un mosquito no se considera prueba de que la transmisión es viable por este mosquito. Los seres humanos y otros primates son los reservorios principales del virus, con los seres humanos como los hospederos primarios.

Por otra parte, se han identificado modalidades de transmisión sin vectores, como: perinatal, intrauterina, sexual, por transfusión sanguínea y exposición en el laboratorio⁸. Si bien se ha detectado el ARN del VZIK en la leche materna, aún no se ha demostrado la transmisión por medio de la lactancia, lo cual refuerza las recomendaciones actuales que las madres infectadas por el VZIK deben seguir amamantando a sus bebés⁸.

La transmisión intrauterina del VZIK fue confirmada en Brasil por la detección del genoma del virus, mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), en muestras de líquido amniótico de mujeres con síntomas de infección por el VZIK durante el primer trimestre del embarazo cuyos fetos habían sido diagnosticados con microcefalia, en tejidos de la placenta de abortos espontáneos, y también en la sangre y tejido cerebral de lactantes con anomalías neurológicas congénitas, como la microcefalia^{8,9}.

En Brasil se están investigando informes de casos con el VZIK transmitidos posiblemente por transfusión sanguínea. De manera interesante, durante el brote en la Polinesia Francesa, el 2,8% de los donantes de sangre tuvieron resultado positivo por RT-PCR para el VZIK, todos ellos asintomáticos al momento de la donación de sangre¹⁰.

Se cree que el período de incubación en los seres humanos antes del comienzo de los síntomas oscila entre 3 y 14 días después de la picadura de un mosquito infectado. Las personas infectadas, tanto sintomáticas como asintomáticas, pueden transmitir el VZIK a los mosquitos durante todo el período virémico que, por lo general, oscila entre unos cuantos días y una semana⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico está limitado por los signos y síntomas no específicos de la infección por el VZIK que son similares a los de otras infecciones por arbovirus (por ejemplo, chicungunya y dengue) comunes en zonas endémicas. En pacientes sintomáticos se han observado datos de laboratorio, como trombocitopenia

moderada, leucopenia y elevaciones en los marcadores de la fase aguda de la inflamación, lactato dehidrogenasa sérico o transaminasas hepáticas⁸.

El diagnóstico específico del VZIK en individuos sintomáticos no gestantes se basa principalmente en la detección del ARN del VZIK por RT-PCR realizado en especímenes de suero u orina recogidos <14 días después del comienzo de los síntomas⁸. La inmunoglobulina específica del VZIK M (IgM) y los anticuerpos neutralizantes pueden ser detectados por ensayos de inmunoabsorción enzimática (ELISA) en especímenes de suero recogidos al finalizar la primera semana de la enfermedad y hasta 12 semanas después del comienzo de los síntomas. Con la formación de la respuesta inmunitaria, las concentraciones de IgM aumentan en la sangre periférica y el nivel de ARN vírico, por lo general, se reduce. Se deben realizar análisis de los anticuerpos contra IgM en el suero si el resultado de RT-PCR es negativo o cuando han transcurrido ≥ 14 días desde el comienzo de la enfermedad. Los anticuerpos contra IgG se desarrollan en el curso de días después de IgM y se pueden detectar durante meses o años. Sin embargo, se observan frecuentemente resultados positivos falsos debido a la reacción cruzada con flavivirus relacionados (por ejemplo, los virus del dengue y la fiebre amarilla). Durante el brote de la infección por el VZIK en el estado de Yap de la Micronesia, la presencia de niveles bajos de IgM reactivo cruzado fue demostrado en todos los pacientes con infección secundaria por *flavivirus*¹¹.

Los resultados positivos en infecciones primarias por *flavivirus* se deben confirmar con una cuatuplicación de los valores de anticuerpos neutralizantes contra el VZIK con pruebas de neutralización por reducción de placa (PRNT). En zonas endémicas, donde una gran proporción de la población podría haber estado anteriormente infectada con otros flavivirus o vacunada contra un *flavivirus* relacionado (es decir, infección secundaria por *flavivirus*), los anticuerpos neutralizantes podrían aún generar resultados reactivos cruzados en estos individuos⁸.

Manifestaciones clínicas

Se calcula que cerca del 80% de las personas infectadas por el VZIK son asintomáticas. En casos sintomáticos, se considera que la infección está asociada con una enfermedad moderada, autolimitante que dura pocos días y está caracterizada por fiebre de grado bajo, erupción pruriginosa, edema de las extremidades, conjuntivitis, dolor de cabeza y mialgia. Manifestaciones menos comunes comprenden síntomas gastrointestinales, dolor retroorbitario y linfadenopatía^{1,8,12}. Las manifestaciones clínicas en lactantes y niños con infección adquirida son similares a los datos observados en adultos con la infección por el VZIK. La presencia de artralgia en lactantes y niños de corta edad es difícil de detectar y se puede manifestar en forma de irritabilidad, movimiento limitado o negativa a mover una extremidad. Durante los brotes del VZIK, se notificaron casos en todos los grupos etarios con tasas de incidencia más altas en adultos, en comparación con los niños^{1,8,12}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló definiciones provisionales de casos con el fin de suministrar estandarización mundial para la clasificación y notificación de casos por el virus de Zika: paciente con erupción o fiebre con al menos uno de los signos y síntomas a continuación: artralgia; artritis o conjuntivitis (hiperemia conjuntival no purulenta). Un caso confirmado es un caso sospechoso con una confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus de Zika: presencia del ARN o antígeno del virus de Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, saliva, tejidos, orina o sangre) o anticuerpos IgM contra el VZIK positivo y PRNT₉₀ para VZIK con valores ≥ 20 y PRNT₉₀ para VZIK con valores ≥ 4 en comparación con otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus¹³.

Complicaciones neurológicas y autoinmunitarias

Tras la infección por el VZIK, principalmente en adultos, se han notificado complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), meningitis, encefalomielitis diseminada aguda y mielitis. La Polinesia Francesa, Brasil, Colombia, Venezuela y varios otros países de América Central y el Caribe notificaron un aumento en las tasas de SGB durante el último brote del VZIK¹⁴. La incidencia notificada del SGB fue superior entre los varones y aumentó constantemente con la edad, con la presentación de las tasas más altas en los varones mayores de 60 años, conclusiones que concuerdan con informes anteriores sobre la epidemiología del SGB. Esta situación epidemiológica refuerza la hipótesis de un vínculo entre la infección por el VZIK y la incidencia del SGB, destacando que el VZIK se debe incluir ahora en la lista de posibles patógenos infecciosos que pueden desencadenar el SGB¹⁴⁻¹⁶.

Síndrome congénito

Sin embargo, la observación más llamativa durante el brote del VZIK en Brasil fueron los datos acumulados que ofrecieron la base para establecer una relación entre la infección por el VZIK durante el embarazo y las deformidades congénitas. Se describió una amplia gama de deformidades congénitas, caracterizadas predominantemente por alteraciones del SNC y síntomas conexos: microcefalia (con desproporción craneofacial importante), espasticidad, convulsiones, irritabilidad marcada y disfunción del tronco encefálico, inclusive problemas de la alimentación. Los resultados de estudios de neuroimagenología sugieren que la infección intrauterina por el VZIK se relaciona con deformidades cerebrales graves, como calcificaciones cerebrales, hidrocefalia, lisencefalia con agenesia del cuerpo calloso, paquigiria, displasia cerebelar y anomalías de la materia blanca^{1,8,16-18}. La gravedad de las modificaciones neurológicas parece guardar relación con el período de gestación al momento en el que las mujeres adquieren la infección, es decir cuanto antes ocurre la infección durante el embarazo, más grave es el desenlace neurológico para el feto. También se describieron artrogriposis, microftalmia, modificaciones oftalmoscópicas en la región macular, así como anomalías del nervio óptico en lactantes con sospecha de síndrome congénito del VZIK^{1,8,16-18}.

La verdadera carga de la enfermedad congénita por el VZIK está probablemente subestimada al asumir que seguramente una proporción importante de los recién nacidos afectados tienen manifestaciones subclínicas al momento del nacimiento, sin microcefalia, lo cual evita que estos lactantes sean diagnosticados con los métodos de evaluación, al menos hasta las etapas posteriores de la infancia y la adolescencia, cuando se pueden detectar las limitaciones cognitivas, del desarrollo o visuales.

Las características singulares del brote del VZIK en Brasil, donde la población era completamente susceptible (sin tratamiento anterior) al virus, afectando a zonas urbanas densamente pobladas con *Aedes aegypti*, y el sistema establecido de notificación de la vigilancia, son motivos posibles para explicar por qué la función del VZIK como una causa potencial de enfermedad congénita sólo se ha reconocido después de la circulación en Brasil. Además, si la infección por el VZIK guarda relación con la inmunidad durante toda la vida, se prevé que en lugares endémicos de África y Asia, donde el virus ha circulado durante años, una proporción de las mujeres en edad reproductiva seguramente estará infectada con antelación, lo cual limita el número de mujeres susceptibles.

Asimismo es posible que los desenlaces más graves de la infección por el VZIK observados en Brasil y otros países puedan guardar relación con la mutación en las características de la virulencia de la cepa circulante del VZIK o incluso la interacción inmunitaria entre infecciones consecutivas por *flavivirus*. De manera interesante, después de que los informes de Brasil¹⁷⁻¹⁹ hicieran alusión a una relación causal entre la infección por el VZIK en el embarazo y la microcefalia y otras anomalías congénitas, en un estudio retrospectivo realizado en la Polinesia Francesa se estableció una asociación entre el VZIK y la microcefalia²⁰.

Tratamiento

Actualmente no contamos con ningún tratamiento antivírico específico para pacientes con la enfermedad del VZIK. Únicamente se indica la atención de apoyo, descanso, líquidos y tratamiento sintomático (acetaminofeno para aliviar la fiebre y antihistamínicos para tratar el prurito). Se deben evitar la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un estudio reciente demostró que la cloroquina manifiesta actividad antivírica contra el VZIK en células VERO, células endoteliales microvasculares del cerebro humano y células madre neuronales. En este estudio, los autores estuvieron en condiciones de demostrar que la cloroquina redujo, *in vitro*, el número de células infectadas por el VZIK, la producción de virus y la muerte celular promovidas por la infección por el VZIK sin efectos citotóxicos²¹.

Vacunas

En los estudios preliminares se identificó un serotipo único del VZIK y se sugirió que la respuesta inmunitaria después de la infección induce anticuerpos ampliamente neutralizantes contra múltiples cepas (cepas del VZIK de América del Sur, Asia y las primeras cepas de África probaron ser igualmente sensibles a la neutralización por suero de seres humanos convalecientes con el VZIK), lo cual preparó el terreno para la formulación de una vacuna eficiente²². De manera similar a otros flavivirus, los anticuerpos neutralizantes parecen desempeñar una función central en la protección de la infección.

Varias vacunas experimentales contra el VZIK, con el empleo de diferentes tecnologías, basadas en ADN de plásmidos, ARNm modificado, virus inactivados purificados, vacunas atenuadas elaboradas con virus recombinantes vivos y vacunas con virus como vector, mostraron resultados promisorios en estudios realizados en ratones y primates y están ahora avanzando a ensayos clínicos en seres humanos^{23,24}. Tomando en consideración la necesidad de proteger a la mujer en edad reproductiva, se deben priorizar las estrategias de vacunación dirigidas a individuos de ambos sexos en edad reproductiva (a fin de evitar la transmisión sexual), a partir de los nueve años de edad. Los últimos resultados con la vacuna quimérica atenuada elaborada con virus vivos contra el dengue, que revela mayor riesgo de dengue grave entre sujetos sin tratamiento previo contra el dengue vacunados, en comparación con el grupo de referencia no vacunado²⁵, destaca la importancia de vigilar la inocuidad a largo plazo para evaluar la duración de las respuestas inmunitarias protectoras de las vacunas experimentales actuales contra el VZIK²⁶. Asimismo, resultará esencial, al planear ensayos de vacunas futuras, tener un mejor conocimiento de las respuestas inmunitarias después de infecciones subsiguientes con estos flavivirus. Aún se desconoce si una infección previa por otros flavivirus, como el dengue, o la presencia de anticuerpos contra la fiebre amarilla en poblaciones en las que la vacunación se recomienda sistemáticamente, aumentará el riesgo de enfermedad grave, complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré o enfermedad congénita en embarazadas.

Inovio Pharmaceuticals está formulando una vacuna de plásmido de ADN sintético contra el virus de Zika, la cual codifica las regiones de la premembrana-membrana y la envoltura del virus, actualmente en ensayos de fase I, para evaluar la inocuidad, tolerabilidad e inmunogenia de la vacuna experimental en adultos de 18 a 65 años de edad²⁷.

El Instituto Nacional de Investigación sobre la Alergia y las Enfermedades Infecciosas (NIAID) tiene una vacuna de ADN contra el VZIK que se encuentra actualmente en ensayos de fase II. Estudios anteriores demostraron que la vacuna era inocua y suscitaba una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de Zika²⁸. El ensayo actual en fase II/IIb, iniciado en 2016, se divide en dos partes: un estudio de inocuidad e inmunogenia y un estudio de eficacia, en el que participan al menos 2.490 individuos sanos en zonas de infección confirmada o potencial por Zika transmitida por mosquitos, entre ellas: los Estados Unidos y Puerto Rico, Brasil, Costa Rica, México, Panamá y Perú. Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) tienen también una asociación con el Instituto Butantán de Brasil para formular una vacuna atenuada elaborada con virus vivos contra el Zika, actualmente en ensayos de fase inicial.

Si bien las vacunas de ADN, así como las vacunas de subunidades, son inocuas y potencialmente fáciles de fabricar, su inmunogenia es limitada en comparación con otros tipos de vacunas, como las atenuadas elaborada con virus vivos²⁹.

La prevención y el control actualmente dependen de estrategias personales para evitar las picaduras de mosquitos y programas comunitarios para reducir las densidades de vectores en zonas endémicas. Las medidas personales comprenden el uso de repelente de mosquitos que contiene DEET, picaridina, aceite de eucalipto de limón o IR3535. La indumentaria y los equipos tratados con permetrina pueden repeler los mosquitos⁸.

Investigación y desafíos futuros

A pesar de los avances que fueron logrados recientemente en la comprensión de varios aspectos relacionados con la infección por el VZIK, es importante reconocer que aún tenemos muchas brechas en la investigación e interrogantes sin responder sobre el VZIK. Ámbitos cruciales de investigación futura comprenden la necesidad de entender mejor el espectro completo de los desenlaces en el feto a partir de la infección fetal por el VZIK; la evaluación de factores de riesgos potenciales para la transmisión vertical (carga vírica, coinfecciones, momento oportuno, virulencia de la cepa circulante); formulación de pruebas diagnósticas más específicas; la función, de haber alguna, de los mosquitos no *Aedes* en la transmisión, así como otras modalidades potenciales de transmisión no por vector; la patogenia de complicaciones neurológicas y autoinmunitarias tras infecciones por el VZIK.

Finalmente, los métodos novedosos para el control de vectores y la formulación de vacunas y fármacos antivíricos específicos serán sumamente importantes en el control de la enfermedad y la disminución de la carga de la infección por el VZIK.

Declaración sobre conflicto de intereses

Los autores no tienen financiación ni conflicto de interés alguno para comunicar.

Referencias

1. Sáfadi MAP & Nascimento-Carvalho C. Update on Zika: What You Need to Know. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 3:333–35.
2. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, et al. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* 1998; 72: 73–83.
3. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509–520.
4. Iloos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* Vol, 2014; 44(7):302–307.
5. OMS. Zika situation report. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/10-march-2017/en/>. Consultado: 14 de abril de 2018.
6. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico. Control de los casos de dengue, fiebre de chikungunya y fiebre por el virus de Zika hasta la Semana Epidemiológica 10 de 2018. Volumen 49. Abr. 2018. Disponible en: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/06/2018-012.pdf>. Consultado: 14 de abril de 2018.
7. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico. Control integrado de las alteraciones en el crecimiento y el desarrollo relacionadas con la infección por el virus de Zika y otras etiologías infecciosas, hasta la Semana Epidemiológica 52 de 2017. Volumen 49. No 6. 2018. Disponible en: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/20/2018-003-Final.pdf>. Consultado: 14 de abril de 2018.
8. CDC. Zika virus. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, CDC; 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/>. Consultado: 14 de abril de 2018.
9. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159–60.
10. Musso D, Nhan T, Robin E, 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;19:20761.
11. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1232–9.
12. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Ver* 2016; 29:487–524.
13. Organización Mundial de la Salud. (2016) Zika virus disease: interim case definitions. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/iris/handle/10665/204381>
14. Santos T, Rodriguez A, Almiron M. et al. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med* 2016; 375:1598–1601.
15. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case control study. *Lancet* 2016; 387:1531–9.
16. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. 2016. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. ECDC, Estocolmo, Suecia. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.
17. França GA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016;388:891–7.
18. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951–958.
19. Brasil P, Pereira Jr JP, Gabaglia C et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro — Preliminary report. *N Engl J Med* 2016; 16:742–52.
20. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387:2125–32.
21. Delvecchio R, Higa L, Pezzuto P et al. Chloroquine inhibits Zika Virus infection in different cellular models. *Viruses* 2016 Nov 29;8(12).
22. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, et al. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep* 2016 Aug 9;16(6):1485–1491.

23. Abbink P, Larocca R, De La Barrera R, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* 2016 Sept. 9;353(6304):1129–32.
24. Poland G, Kennedy R, Ovsyannikova I et al. Development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30063-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30063-X).
25. OMS. Global Vaccine Safety. Dengue vaccine safety update. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/dengue/Dec_2017/en/. Consultado: 14 de abril de 2018.
26. Halstead S. Achieving safe, effective, and durable Zika virus vaccines: lessons from dengue. *Lancet Infect Dis* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30362-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30362-6).
27. Griffin BD, Muthumani K, Warner BM, et al. DNA vaccination protects mice against Zika virus-induced damage to the testes. *Nat Commun* 2017 Jun 7; 8:15743.
28. Gaudinski MR, Houser KV, Morabito KM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet* 2018 Feb. 10;391(10120):552–562.
29. Durbin A, Wilder-Smith A. An update on Zika vaccine developments. *Expert Rev Vaccines* 2017 Aug.;16(8):781–787.