

Emergencia del virus Zika en Latinoamérica, aprendiendo en el camino

JAIME R TORRES R¹

¹Universidad Central de Venezuela.
Instituto de Medicina Tropical
"Dr. Félix Pifano C."
torresj@email.com

RESUMEN

La emergencia del Zika con carácter epidémico en el continente americano ha creado situaciones inéditas desde el punto de vista epidemiológico, obligando a los sistemas de salud regionales a enfrentar desafíos para los cuales no estaban completamente preparados y a improvisar decisiones para copar con una difícil situación de gran impacto en la población afectada. El análisis de la experiencia vivida puede servir de aprendizaje para afrontar potenciales futuras situaciones epidémicas con agentes virales transmitidos por vectores urbanos.

Palabras Clave: Zika; complicaciones clínicas; preparación; desafíos

EMERGENCE OF ZIKA VIRUS IN LATIN AMERICA. LEARNING ON THE FLY

ABSTRACT

The emergence of the zika fever as a large epidemic affecting most of the Americas has created new situations from the epidemiological point of view, forcing regional health systems to face challenges for which they were not fully prepared and improvise decisions to cope with a difficult situation of great impact on the affected population. The analysis of such experience might serve as a learning point to deal with eventual epidemic situations due to other viral agents transmitted by urban vectors in the future.

Keywords: Zika; clinical complications; preparedness; challenges

Los desafíos de la salud pública global han cambiado dramáticamente en el último siglo. Producto de las tendencias epidemiológicas y demográficas, las enfermedades crónicas no transmisibles han desplazado a las enfermedades infecciosas como primera causa de morbi-mortalidad. Aun así, situaciones como la pandemia de H1N1 (2009) y la epidemia de Ébola (2014-2015) han puesto en evidencia la persistencia de las enfermedades infecciosas como un importante problema de salud pública, y la necesidad de una respuesta global frente a patógenos emergentes, revelando igualmente la amenaza de la re-emergencia de infecciones que se creían bajo control, en medio de profundas carencias en salud en los países en vías de desarrollo. Con el advenimiento reciente de la epidemia de Zika en Lati-

noamérica, se han evidenciado los profundos desafíos que implica enfrentarse a escenarios de incertidumbre en salud pública, si bien nuestra región ha sido más diligente y autónoma en sus decisiones en parte debido a algunos avances de sus sistemas sanitarios.

Ciertamente, la inequidad social, el rápido crecimiento urbano no planificado, la inequidad en el acceso a sistemas efectivos de aprovisionamiento de agua potable y las migraciones humanas en países en vías de desarrollo han sido factores determinantes en la persistencia e incremento en el continente tanto de la presencia del mosquito *Aedes aegypti* como del virus del Dengue durante las últimas décadas (Kraemer et al. 2015). Esta situación, ahora facilita la introducción de otras infecciones transmitidas por el mismo vector como lo son Chikungunya, Zika y potencialmente de número importante de virus en el futuro.

Aunque el virus del Zika (ZIKV) fue identificado en Uganda en 1947, solo casos esporádicos fueron reportados en Asia y África en las décadas posteriores (Dick et al. 1952). Se considera que la reciente epidemia de Zika que nos afecta se inició en 2007 en la Micronesia, luego se expandió a la Polinesia Francesa en 2013, y a partir de allí pasó a Latinoamérica, empezando en Brasil a finales de 2014, desde donde se extendió rápidamente a la mayor parte de los países de los otros países de la región (cita 3; Campos et al. 2015). No obstante, a diferencia de los virus Dengue (DENV) y Chikungunya (CHIKV), los cuales se asocian con una letalidad significativa y en el caso del segundo, con una alta tasa de ataque clínico, el ZIKV ha representado una situación mucho más compleja y de un innegable gran impacto poblacional debido en parte a su asociación con microcefalia y otras graves lesiones congénitas, además de complicaciones postinfecciosas como el síndrome de Guillain-Barré (Staples et al. 2016; WHO. 2016). Adicionalmente, es posible que un número significativo de las infecciones observadas en los países afectados sean adquiridas por vía sexual y no vectorial, dificultando aún más el control y prevención de la infección (MMRW. 2017).

Las razones subyacentes para la propagación mundial observada del ZIKV no han sido aclaradas

totalmente, destaca lo poco que entendemos aún sobre la difusión mundial de flavivirus y otras enfermedades transmitidas por vectores. Las hipótesis actualmente bajo consideración incluyen posibilidades tan diversas como la evolución adaptativa del ZIKV que permitiría una mayor infectividad para los vectores urbanos de especies de *Aedes*, o alternativamente, una evolución adaptativa en el huésped humano que conduciría a niveles más altos de viremia que a su vez facilitaría tanto la transmisión por los mosquitos como el riesgo de transmisión fetal transplacentaria.

No menos importante parece ser la introducción de ZIKV en poblaciones sin exposición previa, impulsada por el incremento de los viajes internacionales, expansión de los centros urbanos tropicales, áreas y abundantes poblaciones de mosquitos susceptibles.

El hemisferio occidental ha enfrentado a una situación epidemiológica sin precedentes con la cocirculación generalizada de los virus del Dengue, Chikungunya y Zika, tres arbovirus de importancia en salud pública. La simultánea emergencia y reemergencia de estos tres agentes plantea nuevos retos tanto para los médicos como para las autoridades de salud.

Las características clínicas sobrepuestas entre las enfermedades causadas por ZIKV, DENV y CHIKV, así como la posible reactividad cruzada entre DENV, ZIKV y otros flavivirus cuando se utilizan los métodos inmunológicos para la detección de IgM, dificultan el diagnóstico confiable de la enfermedad en áreas con circulación activa de ambos virus (Waggoner y Pinsky. 2016). Esta situación se complica aún más debido a la posibilidad de coinfecciones con cualquier combinación de ellos en el humano (Waggoner y Pinsky. 2016; Zambrano et al. 2016), y la documentación experimental de la infección dual en mosquitos (Nuckols et al. 2015).

Debido a la alta posibilidad de reactividad cruzada entre DENV y ZIKV en los inmunoensayos para la detección de IgM y de IgG, en las Américas el diagnóstico diferencial mediante detección de ARN viral es fundamental para identificar al agente causante de estas infecciones en este contexto (Cabral-Castro et al. 2016). Sin embargo, el uso de tecnologías de

diagnóstico más asequibles para países en desarrollo, tales como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) anidada, puede plantear un riesgo mayor de resultados falsos positivos en comparación con la PCR en tiempo real; por lo tanto, algunos resultados requeriría confirmación por otras técnicas validadas como RT-PCR o secuenciación viral (Cabral-Castro et al. 2016; Calvo et al. 2016).

La detección cualitativa simultánea y la diferenciación del ARN de ZIKV, DENV y CHIKV en el suero humano o en líquido cefalorraquídeo, y la detección cualitativa del ARN del ZIKV en muestras de orina y líquido amniótico (colectadas junto con muestras de suero del mismo paciente) puede lograrse mediante la técnica de rRT-PCR (Waggoner J.J., Pinsky B.A. 2016).

Una particularidad interesante del ZIKV es su capacidad de transmitirse sexualmente, además la posibilidad de transmisión transplacentaria y perinatal durante el parto y posiblemente, por transfusión sanguínea (Besnard et al. 2013-2014; Musso et al. 2013-2014). La primera evidencia de transmisión sexual fue sugerida en 2011 y más tarde confirmada por varios informes (Foy et al. 2011; Musso et al. 2015; D'Ortenzio et al. 2016; Hills et al. 2016). Aunque en solamente pocos casos los pacientes involucrados experimentaron hematospermia, como evidencian los casos publicados por Foy (Foy et al. 2011) y Musso (Musso et al. 2015); los reportes paralelos de Torres (Torres et al. 2016), y Huits (Huits et al. 2016) confirman e indican que la microhematospermia puede ser un evento relativamente común. De hecho, en la serie de casos (Huits et al. 2016), de los cuatro pacientes convalecientes de infección reciente por ZIKV seguidos prospectivamente para evaluar la cinética del virus en semen, uno experimentó hematospermia patente asintomática y otros tres microhematospermia; adicionalmente, los cuatro casos publicados por Torres (Torres et al. 2016), presentaron microhematospermia asintomática por períodos prolongados, todo lo cual sugiere que los hombres con infección aguda pueden desarrollar cambios inflamatorios en el tracto urogenital que jugarían un papel potencial en la presencia y persistencia del virus en este

compartimiento corporal, con niveles de carga viral superiores a los concurrentes en el suero (Huits et al. 2016). Ningún otro arbovirus ha demostrado ninguna asociación con hematospermia o ha sido encontrado en el semen. Por otra parte, la demostración de ZIKV infeccioso en la orina, junto con la detección de ARN de ZIKV en la orina incluso después de la viremia, podría ser consistente con replicación de ZIKV en el tracto urinario (Atkinson et al. 2016; Foy et al. 2011; Reusken et al. 2016). Debe destacarse que al menos dos instancias de transmisión sexual de un portador asintomático de ZIKV en semen han sido reportadas (Fréour et al. 2016).

Aunque la picadura de mosquito representa sin lugar a dudas el principal modo de transmisión de Zika, la baja viremia observada en muchos pacientes y la rápida difusión dentro y entre países de algunas regiones como las Américas, apoya el papel de otros modos de transmisión, tales como las relaciones sexuales, que podrían contribuir a su diseminación (Atkinson et al. 2016; Brooks et al. 2016; Fréour et al. 2016; Huits et al. 2016; Lazear y Diamond. 2016; Reusken et al. 2016). Como resulta difícil identificar y caracterizar los casos de infección por transmisión sexual infección por el virus Zika en áreas que experimentan intensas transmisión autóctona vectorial del ZIKV, la mayor parte de los reportes de transmisión sexual se originan en zonas donde no ocurre transmisión autóctona lo que permite oportunidades únicas e importantes para aprender sobre este modo emergente de transmisión.

La situación de relativo aislamiento inmune de los testículos puede permitir al ZIKV persistir en estos órganos por períodos prolongados, sirviendo como reservorios con potencial para permitir la transmisión sexual a personas sanas. El período de eliminación del ZIKV por el semen parece coincidieron con la duración de la espermatogénesis (69-80 días), sugiriendo la posibilidad de infección de células progenitoras del semen y la persistencia viral durante el proceso de diferenciación (Atkinson et al. 2016; Huits et al. 2016). Debe destacarse que los ratones inmunodeficientes con infección experimental por el ZIKV

muestran los niveles más altos de replicación viral en los testículos y cerebro (Rossi et al. 2016). No obstante, se requieren de más estudios dirigidos a conocer mejor los mecanismos que hacen posible la persistencia del ZIKV en el semen y el riesgo real de transmisión sexual del ZIKV.

La constatación de un prolongado riesgo potencial para la transmisión sexual, por períodos más prolongados a los inicialmente reportados, ha conducido a una revisión de las recomendaciones de prevención de transmisión sexual e infecciones en el embarazo emitidas por las autoridades de salud en diversos países (Nicastri et al. 2016).

La evidencia creciente de la asociación entre Zika y alteraciones neurológicas congénitas severas, dada principalmente por aumento en el reporte de casos de microcefalia en diversos países, llevó a la OMS a decretar una emergencia de alcance internacional el 1 de febrero de 2016 (Gulland. 2016). Aun no disponemos de suficientes estudios prospectivos que permitan precisar el riesgo exacto de transmisión vertical del ZIKV, si bien la información existente sugiere que el mismo es mayor que lo inicialmente estimado. En cerca de 1.000 embarazadas con evidencia de laboratorio de infección aguda por el ZIKV seguidas en el Registro Nacional de Zika de EEUU, que completaron sus embarazos en 2016, 10% de los recién nacidos presentaron lesiones congénitas, cifra que ascendió al 15% en aquellos cuyas madres tuvieron infección confirmada durante el primer trimestre (Honein et al. 2017).

En este escenario incierto, los ministerios de salud de los países de la región han tenido que tomar decisiones de salud pública, algunas de ellas muy controversiales, a fin de minimizar el impacto de la primera ola de la epidemia. Tal es el caso de la recomendación a las mujeres en edad reproductiva que viven en áreas de riesgo de posponer el embarazo entre 6 meses y hasta dos años. Sin embargo, este tipo de recomendación además de compleja y controversial, resulta difícil de implementar en la práctica debido a las serias limitaciones que las mujeres latinoamericanas tienen para acceder a métodos anticonceptivos

o recibir información y educación sexual (Roa. 2016). No obstante, estudios recientes de modelación epidemiológica sugieren que los esfuerzos por limitar la exposición al ZIKV durante el embarazo en áreas de alta transmisión, son muy limitados en el primer año de la epidemia; lo cual es seguido de una disminución acelerada de la exposición al virus en mujeres en edad reproductiva en los siguientes dos años, independientemente de los esfuerzos de control vectorial, debido al rápido desarrollo de inmunidad adquirida en la población, lo que a su vez haría que la infección de las embarazadas en los años siguientes sea muy improbable (Bewick et al. 2016).

Se dispone de poca información sobre el tropismo celular de ZIKV y la naturaleza de los receptores celulares que median su entrada en diferentes tejidos, así como los mecanismos de infección utilizados por el ZIKV y la activación de las vías de respuesta inmune específica del huésped provocada por el virus. En este sentido, la obra de Chen y colaboradores (2016), revelando que los fibroblastos uterinos (UF) son susceptibles a la infección por el ZIKV abre la posibilidad de que el útero juega un papel relevante en la transmisión sexual del virus (Chen et al. 2016).

Estos resultados están en concordancia con reportes anteriores y recientes en la literatura que resaltan la importancia de los fibroblastos como un tipo de célula de replicación primaria para los

flavivirus, pudiendo contribuir con una posterior diseminación (Bustos-Arriaga et al. 2011; Chen et al. 2016). La infección viral primaria de fibroblastos de la piel con el ZIKV está vinculada con una estimulación de la expresión de TLR3 mRNA y un aumento de la transcripción de RIG-I y MDA5, todos los cuales están relacionados con la respuesta inmune innata a las infecciones por virus ARN. Esto es seguido por un aumento en la expresión de interferón alfa y -beta y sus vías descendentes de activación inmune (Bustos-Arriaga et al. 2011). Se requieren investigaciones adicionales, a fin de definir la contribución exacta con la infección por el ZIKV de receptores específicos celulares en los fibroblastos y/o de eventuales factores de adherencia, su tropismo y patogénesis.

En la experiencia latinoamericana, las mujeres de edad reproductiva fueron mucho más propensas a padecer Zika que los hombres durante la epidemia, sugiriendo la posibilidad de que la transmisión sexual de hombre a mujer puede explicar esta diferencia (Coelho et al. 2016). Una salvedad a esta conclusión es el hecho de que sólo porque las estadísticas muestren una correlación evidente entre estos dos parámetros no quiere decir que necesariamente existe una relación causal subyacente. De hecho, la confirmación de al menos un caso de transmisión de la infección por ZIKV de una mujer sintomática a una pareja de sexo masculino (Davidson et al. 2016), y la detección de RNA del ZIKV en fluidos vaginales de un paciente 3 días después del inicio de los síntomas y en el moco cervical hasta 11 días (Davidson et al. 2016; Prisantemail et al. 2016), indica que las parejas de mujeres infectadas pueden adquirir ZIKV a través exposición a las secreciones vaginales o sangre menstrual durante el acto sexual. Por lo tanto, otros factores explicarían en parte por qué las mujeres en el grupo de edad sexualmente activas pueden verse más afectados (Coelho et al. 2016).

Debe destacarse que datos experimentales recientes indican que ratones hembras infectadas por vía intravaginal desarrollan una inducción respuesta inmune innata inadecuada reflejada en una mínima producción de interferón antiviral y una débil respuesta inflamatoria local, ocasionando un control disminuido de la replicación viral y una falla en la maduración de las células presentadoras de antígenos (CPA) a nivel vaginal. Otros virus ARN como el virus de la linfocoriomeningitis también afectan la inmunidad adaptativa localmente al ser inoculados intravaginalmente debido a la falta de maduración de las CPA, lo cual a su vez produce un retardo en la activación de las células CD8+ en los ganglios linfáticos regionales, que interfiere con la aparición rápida células T CD8+ efectoras en la mucosa vaginal, retardando aún más el control viral en esta órgano (Khan et al. 2016).

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) representa un riesgo genuino en pacientes recientemente infectados con el ZIKV. Esta asociación primero fue divulgada

durante el brote de Zika en la Polinesia francesa entre 2013 y 2014 (Cao-Lormeau et al. 2016), donde el riesgo de sufrir de SGB fue 10 veces al riesgo anual en países como los EEUU (24 por 100.000 Vs. 1,8 por cada 100.000 infecciones, respectivamente). La mayoría (88%) de los casos de SGB en pacientes sintomáticos se desarrollan alrededor de 6 días después de iniciados los síntomas de la infección aguda (Cao-Lormeau et al. 2016; Dos Santos et al. 2016).

Según los datos reportados por los países de la región a la Organización Panamericana de la Salud, también se observó un significativo aumento de la incidencia de SGB en Brasil, Colombia, Venezuela y El Salvador, en asociación con la epidemia reciente de Zika en las Américas (Dos Santos et al. 2016). La mortalidad del SGB asociado al ZIKV se espera que sea mayor en aquellos entornos médicos donde las disponibilidades de dispositivos para apoyo respiratorio no son adecuadas o son escasas, como es el caso en muchos lugares de América Latina.

Cabe señalar que cambios en la incidencia de SGB en la región pudieran no estar relacionados exclusivamente a la infección por el ZIKV per se, sino también a las fluctuaciones en la incidencia de DENV u otros flavivirus que pudieran favorecer la mayor patogenicidad del mismo a través de mecanismos de reforzamiento inmunológico dependiente de antibióticos, como ha sido sugerido por estudios in vitro (Bardina et al. 2017).

En medio de la epidemia, los países deben seguir tomando decisiones basados aún en un conocimiento incompleto de los efectos de este virus a nivel tanto individual como poblacional, efectos que de hecho podrían tardar algunos años para ser completamente entendidos. Así, esta epidemia nos está enseñando, entre muchas otras cosas, que los sistemas de salud deben estar cada vez mejor preparados para enfrentar amenazas inicialmente desconocidas. La incorporación de herramientas epidemiológicas más complejas en la toma de decisiones, abre una posibilidad de poner en evidencia los escenarios más importantes a los cuales nos enfrentamos en una situación de incertidumbre.

Entre muchos desafíos, promover la generación a nivel regional de este conocimiento y su incorporación en la toma de decisiones, serán fundamentales para enfrentar esos futuros escenarios.

REFERENCIAS

- ATKINSON B., HEARN P., AFROUGH B., LUMLEY S., CARTER D., AARONS E.J., HEWSON, R (2016) Detection of Zika virus in semen *Emerg Infect Dis* 22: 940.
- BARDINA S.V., BUNDUC P., TRIPATHI S., DUEHR J., FRERE J.J., BROWN J.A., NACHBAGAUER R., FOSTER G.A., KRYSZTOF D., TORTORELLA D., STRAMER S.L., GARCÍA-SASTRE A., KRAMMER F., LIM J.K. (2017) Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity *Science* 356 (6334): 175-180.
- BESNARD M., LASTERE S., TEISSIER A., CAO-LORMEAU V., MUSSO D. (2013) Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia *Euro Surveill* 19: 20751.
- BEWICK S., FAGAN W.F., CALABRESE J.M., FOLASHADE A. (2016) Zika virus: Endemic versus epidemic dynamics and implications for disease spread in the Americas *Cold Spring Harbor Labs J* DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/041897>
- BROOKS R.B., CARLOS M.P., MYERS R.A., WHITE, M.G.; BOBOLENOCCI T., APLAN D., BLYTHE D., FELDMAN K.A. (2016) Likely sexual transmission of Zika virus from a man with no symptoms of infection *MMWR Morb Mortal Wkly Rep ePub*: 26 August 2016. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6534e2>
- BUSTOS-ARRIAGA J., GARCIA-MACHORRO J., LEON-JUAREZ M., GARCIA-CORDERO J., SANTOS-ARGUMEDO L., FLORES-ROMO L., MÉNDEZ-CRUZ A.R., JUÁREZ-DELGADO F.J., CEDILLO-BARRÓN L. (2011) Activation of the innate immune response against DENV in normal non-transformed human fibroblasts *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1420. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001420>
- CABRAL-CASTRO M.J., CAVALCANTI M.G., PERALTA R.H., PERALTA J.M. (2016) Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV, ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients *J Clin Virol* 82: 108-111.
- CALVO E.P., SÁNCHEZ-QUETEA F., DURÁN A., SANDOVAL I., CASTELLANOS J.E. (2016) Easy and inexpensive molecular detection of dengue, chikungunya and zika viruses in febrile patients *Acta Tropica* 163: 32-37.
- CAMPOS G.S., BANDEIRA A.C., SARDI S.I. (2015) Zika virus outbreak, Bahia, Brazil *Emerg Infect Dis* 21: 1885-1886.
- CAO-LORMEAU V.M., BLAKE A., MONS S., LASTÈRE S., ROCHE C., VANHOMWEGEN J., DUB T., BAUDOIN L., TEISSIER A., LARRE P., VIAL A. L., DECAM C., CHOMET V., HALSTEAD S. K., WILLISON H.J., MUSSET L., MANUGUERRA J.C., DESPRES P., FOURNIER E., MALLET H.P., MUSSO D., FONTANET A., NEIL J., GHAWCHÉ F. (2016) Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study *The Lancet* 2016, 387: 1531-1539 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
- CHEN J.C., WANG J., HUANG H., WEITZ S., WANG A., QIU X., BAUMEISTER M., UZGIRIS A. (2016) Infection of human uterine fibroblasts by Zika virus in vitro: Implications for viral transmission in women *Int J Infect Dis* 51: 139-140.
- COELHO F.C., DUROVNI B., SARACENI V., LEMOS C., TORRES CODEÇO C., CAMARGO S., CARVALHO L.M., BASTOS L., ARDUINI D., VILLELA D., ARMSTRONG M. (2016) Sexual transmission of Zika evidenced by higher incidence in adult women in Rio de Janeiro, Brazil *Int J Infect Dis* 51: 128-132.
- D'ORTENZIO E., MATHERON S., YAZDANPANAHI Y., DE LAMBALLERIE X., HUBERT B., PIORKOWSKI G., MAQUART M., DESCAMPS D., DAMOND F., YAZDANPANAHI Y., LEPARC-GOFFAR I. (2016) Evidence of sexual transmission of Zika virus *N Engl J Med* 374: 2195-2198.
- DAVIDSON A., SLAVINSKI S., KOMOTO K., RAKEMAN J., WEISS D. (2016) Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65: 716-717.
- DICK G.W., KITCHEN S.F., HADDOW A.J., (1952) Zika virus. I. Isolations and serological 249 specificity *Trans R Soc Trop Med Hyg* 46: 509-520.
- DOS SANTOS T., RODRIGUEZ A., ALMIRON M., SANHUEZA A., RAMON P., DE OLIVEIRA W.K., COELHO G.E., BADARÓ R., CORTEZ J., OSPINA M., PIMENTEL R., MASIS R., HERNANDEZ F., LARA B., MONTOYA R., JUBITHANA B., MELCHOR A., ALVAREZ A., ALDIGHIERI S., DYE C., ESPINAL M.A. (2016) Zika virus and the Guillain-Barré Syndrome - case series from seven countries *N Engl J Med* 375 (16): 1598-1601.
- FOY B.D., KOBYLINSKI K.C., CHILSON FOY J.L., BLITVICH B.J., TRAVASSOS DA ROSA A., HADDOW A.D., LANCIOTTI R.S., TESH R.B. (2011) Probable nonvector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA *Emerg Infect Dis* 17: 880-882.
- FRÉOUR T., MIRALLIE S., HUBERT B., SPLINGART C., BARRIERE P., MAQUART M., LEPARC-GOFFART I. (2016) Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France *Euro Surveill* 21(23).pii=30254
- GULLAND A. (2016) Zika virus is a global public health emergency, declares WHO *BMJ* 352: i657.
- HILLS S.L., RUSSELL K., HENNESSEY M., WILLIAMS C., OSTER A.M., FISCHER M., MEAD P. (2016) Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission - continental United States, 2016 *MMWR* 65: 215-216.
- HONEIN M.A., DAWSON A.L., PETERSEN E.E., JONES AM, LEE EH, YAZDY MM, AHMAD N, MACDONALD J, EVERT N, BINGHAM A, ELLINGTON SR, SHAPIRO-MENDOZA CK, ODUYEBO T, FINE AD, BROWN CM, SOMMER JN, GUPTA J, CAVICCHIA P, SLAVINSKI S, WHITE JL, OWEN SM, PETERSEN LR, BOYLE C, MEANEY-DELMAN D, JAMIESON DJ. US ZIKA PREGNANCY REGISTRY COLLABORATION. (2017) Birth defects among fetuses and infants of us women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy *JAMA* 317: 59-68.

- HUITS R.M.H.G., DE SMET B., ARIEN K.K., VAN ESBROECK M., DE JONG B.C., BOTTIEAU E., CNOPS L. Kinetics of Zika virus persistence in semen *Bull World Health Organ* 320 E-pub:06 Jul 2016, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.181370>
- KHAN S., WOODRUFF E.M., TRAPECAR M., FONTAINE K.A., EZAKI A., BORBET T.C., OTT M., SANJABIS. (2016) Dampened antiviral immunity to intravaginal exposure to RNA viral pathogens allows enhanced viral replication *J Exp Med* 212;213: 2913-2929.
- KRAEMER M.U., SINKA M.E., DUDA K.A., MYLNE A.Q., SHEARER F.M., BARKER C.M., MOORE C.G., CARVALHO R.G., COELHO G.E., VAN BORTEL W., HENDRICKX G., SCHAFFNER F., ELYAZAR I.R., TENG H.J., BRADY O.J., MESSINA J.P., PIGOTT D.M., SCOTT T.W., SMITH D.L., WINT G.R., GOLDING N., HAY S.I. (2016) The global distribution of thearbovirus vectors *Aedesaegypti* and *Ae. Albopictus* *Elife* 2015 (4): e08347.
- LAZEAR H.M., DIAMOND M.S. (2016) Zika virus: New clinical syndromes and its emergence in the western hemisphere *J Virol* 90: 4864-4875.
- MUSSO D., NHAN T., ROBIN E., ROCHE C., BIERLAIRE D., ZISOU K., SHAN YAN A., CAO-LORMEAU V.M., BROULT J. 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.
- MUSSO D., ROCHE C., ROBIN E., NHAN T., TEISSIER A., CAO-LORMEAU V.M. (2015) Potential sexual transmission of Zika virus *Emerg Infect Dis* 21: 359-361. Erratum in: *Emerg Infect Dis* 2015, 21: 552.
- NICASTRI E., CASTILLETTI C., LIUZZI G., IANNETTA M., CAPOBIANCHI M.R., IPPOLITO G. (2016) Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveler returning from Haiti to Italy *Euro Surveill* 21(32).pii=30314.
- NUCKOLS J.T., HUANG Y.J., HIGGS S., MILLER A.L., PYLES R.B., SPRATT H.M., HORNE K.M., VANLANDINGHAM D.L. (2015) Evaluation of simultaneous transmission of Chikungunya virus and Dengue virus type 2 in infected *Aedesaegypti* and *Aedesalbopictus* (Diptera: Culicidae) *J Med Entomol* 52: 447-455.
- PRISANT N., BUJAN L., BENICHOU H., HAYOT P.H., PAVILI L., LUREL S., HERRMANN C., JANKY E., JOGUET G (2016) Zika virus in the female genital tract *The Lancet* 16: 1000-1001.
- REUSKEN C., PAS S., GEURTSVANKESSEL C., MOGLING R., VAN KAMPEN J., LANGERAK T., KOOPMANS M., VAN DER EIJK A., VAN GORP E. (2016) Longitudinal follow-up of Zika virus RNA in semen of a traveller returning from Barbados to the Netherlands with Zika virus disease *Euro Surveill* 21(23).pii=30251.
- ROA M. (2016) Zika virus outbreak: reproductive health and rights in Latin America *The Lancet* 387 (10021): 843.
- ROSSI S.L., TESH R.B., AZAR S.R., MURUATO A.E., HANLEY K.A., AUGUSTE A.J., LANGSJOEN R.M., PAESSLER S., VASILAKIS N., WEAVER S.C. (2016) Characterization of a novel murine model to study Zika virus *Am J Trop Med Hyg* 94: 1362-1369.
- STAPLES J.E., DZIUBAN E., FISCHER M., CRAGAN J.D., RASMUSSEN S.A., CANNON M.J., FREY M.T., RENQUIST C.M., LANCIOTTI R.S., MUÑOZ J.L., POWERS A.M., HONEIN M.A., MOORE C.A. (2016) Interim Guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65: 63-67.
- TORRES J.R., MARTINEZ N., MOROS Z. (2016) Microhematospermia in acute Zika virus infection *Int J Infect Dis* 51: 127-128.
- WAGGONER J.J., PINSKY B.A. (2016) Zika virus: diagnostics for an emerging pandemic threat *J Clin Microbiol* 54: 860-867.
- ZAMBRANO H., WAGGONER J.J., ALMEIDA C., RIVERA L., BENJAMIN J.Q., PINSKY B.A. (2016) Zika virus and Chikungunya virus coinfections: A Series of three cases from a single center in Ecuador *Am J Trop Med Hyg* 95:894-896.