

# El virus del Zika

## *Zika virus*

Eugenia Corrales-Aguilar<sup>1</sup>, Claudio Soto-Garita<sup>II</sup>

### Resumen:

El virus del Zika es un arbovirus emergente. Se transmite por medio de los mosquitos del género *Aedes*. Fue descrito por primera vez en mosquitos y monos del bosque Zika en Uganda, en 1947; posteriormente, en seres humanos en el África sub-sahariana para luego llegar al sureste asiático a mediados del siglo XX. En el presente siglo, se diseminó por las islas del Pacífico y llegó a Suramérica, específicamente, en el 2014. Desde entonces, se ha diseminado rápidamente por todo el continente americano; llegó al sur de los Estados Unidos a principios de este año 2016. Desde el punto de vista clínico, se parece mucho a la enfermedad febril causada por los virus del dengue y chikungunya. Sin embargo, recientemente, y por el gran número de personas infectadas en el continente americano, se le ha asociado con la aparición de infecciones congénitas que causan microcefalia y con síndrome de parálisis tipo Guillain-Barré. Costa Rica ya reportó el primer caso importado y es muy probable que el virus esté circulando en los mosquitos vectores. La presente revisión tiene como objetivo brindar información acerca de este arbovirus emergente y discutir su diagnóstico.

**Palabras clave:** Zika, virus, *Aedes*, Costa Rica

### Abstract:

Zika virus is an emerging arbovirus. It is transmitted through *Aedes* mosquitoes. Zika virus was first described in 1947 from mosquitoes and monkeys found in the Zika forest in Uganda, and then it was found circulating in humans in sub-Saharan Africa prior to its arrival to the Asian Southeast in the middle of the twentieth century. In the 21st century, it disseminated through the Pacific Islands and arrived to South America spreading rapidly into the whole continent and arriving to the south part of USA at the beginning of 2016. Its clinical manifestations are similar to the febrile disease caused by dengue and chikungunya. Nevertheless, recently and due to the high amount of people infected in the American continent, it has been associated to congenital disease inducing microcephaly and with a paralysis syndrome named Guillain-Barre. In Costa Rica the first imported case was already detected and it is highly probable that virus circulation among mosquito vector is already taking place. Here, we provide information about this emerging arbovirus and discuss its diagnostic approach.

**Key words:** Zika, virus, *Aedes*, Costa Rica

### Introducción

El virus del Zika pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus. Es un virus ARN de banda simple y de polaridad positiva. Esta familia viral posee como miembros distintos arbovirus (del inglés *arthropod borne virus*: virus transmitidos por artrópodos) de importancia clínica: el virus de la fiebre marilla (YF), el virus del oeste del Nilo (WNV) y el virus del dengue (DENV), entre otros. El virus zika fue aislado por primera vez en 1947, en la región de los bosques de Zika en Uganda, en un mono <sup>(1)</sup>. El primer caso en seres humanos fue detectado en Nigeria en 1954 <sup>(2)</sup>. El

mosquito vector transmisor pertenece al género *Aedes* <sup>(3)</sup>. La transmisión, tanto urbana como selvática por distintas especies de *Aedes*, ya ha sido demostrada <sup>(4,5)</sup>.

La presentación clínica se parece mucho, no solo a la enfermedad febril causada por el dengue, sino también a aquella producida por el virus del Chikungunya <sup>(6-9)</sup>: fiebre acompañada de poliartralgia, mialgias, un exantema maculopapular y cefalea. Lo anterior viene a complicar aún más el panorama complejo de diagnóstico de estas enfermedades. Tratándose de un virus emergente y de alta incidencia en zonas tropicales, no se han realizado muchas investigaciones para el posible desarrollo de

Artículo recibido el 05/02/2016, aceptado para su publicación el 10/02/2016  
I y II. Sección de Virología, Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET),  
Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica  
Correspondencia: eugenia.corrales@ucr.ac.cr

una vacuna efectiva o algún tratamiento antiviral debido al bajo número de casos hasta el momento y su poco impacto clínico con respecto a los otros arbovirus<sup>(10)</sup>. Sin embargo, esto está actualmente cambiando debido a los brotes masivos en las Islas Yap en la Micronesia en el 2007<sup>(11)</sup>, a la expansión del virus en el continente americano y a la posible asociación con el desarrollo de microcefalia<sup>(12)</sup>.

### Aspectos virológicos

El genoma de este virus codifica para tres proteínas estructurales C, M y E, y para 7 proteínas no estructurales que cumplen funciones en la replicación y el ensamblaje viral<sup>(13)</sup>.

Los análisis para dilucidar el origen del virus zika fueron realizados desde el punto de vista prácticamente retrospectivo, basándose en secuencias de aislamientos obtenidos en África y el sureste asiático durante el siglo XX<sup>(14)</sup>. Estudios filogenéticos estiman que la fecha de emergencia en África del virus zika es en 1920, con un rango desde 1892 a 1947<sup>(14)</sup>. Ensayos serológicos realizados en Uganda, en los años finales de 1940, demostraron la seropositividad en el 6.1% de la población<sup>(1)</sup>. No obstante, a finales de los años 1960, se realizó un estudio en Kenia y se demostró una seropositividad promedio del 52%, con muchas variaciones entre áreas<sup>(15)</sup>. En 1980, los estudios serológicos en Nigeria demuestran un 56% de seropositividad en su población<sup>(16)</sup>. No fue hasta la epidemia del 2007, en la Isla de

Yap<sup>(11)</sup> donde se comenzó sistemáticamente a secuenciar el virus hasta obtener el primer genoma completo<sup>(13)</sup>. Después de la Isla de Yap en el 2007, el siguiente brote ocurrió en la Polinesia francesa en el 2013<sup>(18)</sup>, donde 42 casos fueron asociados al síndrome de Guillain-Barré<sup>(9)</sup>. Con análisis filogenéticos, determinaron que este virus encontrado en la Polinesia francesa está más relacionado con las cepas del linaje del sureste asiático que con aquellas cepas de la Isla de Yap<sup>(17,19)</sup>, lo que sugiere un evento independiente de introducción a la Polinesia. Luego, la diseminación viral continuó en esa área del Pacífico en el 2014 hacia Nueva Caledonia, las islas Cook y la Isla de Pascua<sup>(7,20,21)</sup>. Basados en estudios filogenéticos, se ha demostrado que la trasmisión hacia el continente americano surgió desde las islas del Pacífico<sup>(12,22)</sup>. Los primeros reportes de casos en seres humanos se dieron en Bahía, Brasil<sup>(23)</sup>, en febrero del 2015. Para diciembre del mismo año, el virus ya se había diseminado por la mayor parte del territorio brasileño<sup>(24,26)</sup>. Se cree que la causa de esta introducción al territorio brasileño se debe a dos eventos deportivos masivos realizados en esa época: el campeonato mundial FIFA de fútbol o a un evento internacional de carreras en canoas<sup>(25,27)</sup>. Este último evento es el que se cree más probable que sea responsable de la introducción del virus a Brasil, ya que los participantes en esta carrera fueron mayormente solo miembros de equipos de países o islas del Pacífico afectados con zika. Desde entonces, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado casos en varios países latinoamericanos<sup>(28)</sup>, encontrando en este momento 25 territorios donde se ha reportado la

presencia del virus. Además, la OMS declaró a las infecciones del virus zika como una emergencia global a principios de febrero del año en curso<sup>(29,30)</sup>.

**Cuadro 1.** Sintomatología y hallazgos de laboratorio diferenciales entre el dengue, el zika y el chikungunya.

Síntomas y hallazgos de laboratorio	Chikungunya	Dengue	Zika
Fiebre (>39°C)	+++	++	+
Mialgias	++	++	+
Artralgias	+++	+	+
Cefalea	++	++	+
Rash (exantema)	++	++	+
Dolor retroorbital	+/-	++	+
Conjuntivitis	-	-	++
Hipotensión	+/-	++	-
Sangrados	+/-	++	-
Neutropenia	+	+++	-
Trombocitopenia	+	+++	-
Hematocrito elevado	-	++	-
Periodo de incubación	3-7 días	3-10 días	3-12 días
Duración de la enfermedad	2-10 días (el dolor articular puede prolongarse por meses o años)	2-10 días	4-7 días
Basado en <sup>6,8,9,11,24,28,31</sup>			

### Manifestaciones clínicas

La infección por el virus del Zika posee características comunes en su presentación clínica con otros arbovirus como el chikungunya y el dengue (Cuadro 1)<sup>(6,8,9,11,24,28,31)</sup>. Después de un periodo de incubación de 3 a 12 días, se presenta una fiebre asociada a artralgia, exantema maculopapular, cefalea, vómito, edema, y en algunos casos, se asocia a conjuntivitis. La enfermedad es aguda y dura un promedio de 4 a 7 días. Se observó una asociación con síntomas de parálisis motora tipo

Guillain-Barré en Polinesia, lo que podría complicar una enfermedad que hasta hace unos meses era considerada autolimitada<sup>(9)</sup>. Además, se ha relacionado con presencia de trastornos congénitos, específicamente con microcefalia<sup>(24,28,32,33)</sup>. La asociación de causalidad todavía no se ha demostrado científicamente y más estudios virológicos y epidemiológicos son necesarios<sup>(30)</sup>. Hasta el momento no se han reportado muertes directas causadas por el virus.

### Transmisión

El principal modo de transmisión del virus es por medio de vectores, específicamente mosquitos del género *Aedes*. También se ha reportado la transmisión congénita<sup>(24,33,32)</sup>, la sexual<sup>(34)</sup>, perinatal<sup>(35)</sup> y por transfusiones de preparados sanguíneos de casos asintomáticos<sup>(36)</sup>.

### Diagnóstico

El virus del Zika es difícil de diagnosticar, ya que comparte los vectores, la distribución geográfica y los síntomas con el dengue. Esto hace el diagnóstico, desde el punto de vista clínico o por nexos epidemiológicos, poco confiable<sup>(11,23)</sup>. Como ya se mencionó anteriormente, dengue, zika y chikungunya presentan síntomas como fiebre, exantema maculopapular, artralgia, cefalea y pueden estar cocirculando<sup>(11,23)</sup> o coinfectando pacientes<sup>(7,11,23)</sup>. Debido al potencial de producir enfermedades severas o graves por el dengue, es necesario el diagnóstico diferencial entre los tres (cuadro 1)<sup>(8)</sup>.

La confirmación de laboratorio es recomendada en el caso de infecciones por el virus del Zika, sin embargo, esto es un reto. A pesar de que es probable que una determinación serológica de IgM contra zika no tenga reacción cruzada con alfavirus como el chikungunya, es muy probable que haya reacciones cruzadas con otros flavivirus especialmente con el dengue<sup>(7,11,24,37,38)</sup>. Una de las recomendaciones actuales es obtener un diagnóstico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de sangre, saliva o, curiosamente, de orina en los primeros 5-6 días de enfermedad<sup>(11,24,39)</sup>. Las concentraciones de ARN viral son más altas en saliva tempranamente después de aparición de los síntomas, pero se mantiene detectable en orina por períodos más largos<sup>(24)</sup>. Se reporta que se puede encontrar orina positiva para el ARN viral hasta 10 días después del inicio de los síntomas<sup>(24)</sup>.

Los estudios serológicos se pueden realizar en sueros pareados entre los 6 días después del inicio de los síntomas y 2-3 semanas después<sup>(11,37,39)</sup>. Sin embargo, se reportan gran número de casos falsamente positivos si el virus Zika no ha sido el primer flavivirus infectante<sup>(11)</sup>, como sería el caso más probable para Costa Rica; pero también se ha observado en menos ocasiones serocruzamiento contra otros flavivirus si las personas se infectan por primera vez con el Zika<sup>(11)</sup>. Para dilucidar un poco mejor estos fenómenos de serocruzamiento, se recomienda la realización de ensayos de neutralización (PRNT) viral contra distintos flavivirus<sup>(11,23,38,39)</sup>.

También se complica el panorama diagnóstico cuando existan coinfecciones entre zika y dengue, entre dengue y chikungunya o chikungunya y zika<sup>(7,40)</sup>; es sumamente difícil diferenciar entre estos virus. Hasta el momento, no se han confirmado infecciones concomitantes con los tres virus. Sin embargo, existe un reporte de un caso en Colombia donde se identifica a un paciente con coinfección triple, pero solo demuestran RT-PCR positivo para Zika. La positividad para dengue y chikungunya la diagnostican con una IgM, que se sabe que puede estar positiva por serocruzamiento<sup>(41)</sup>.

### Costa Rica ante el riesgo de zika

Desde febrero del 2014 hasta finales de enero del 2016, 25 países y territorios del continente americano han confirmado la circulación autóctona del virus del Zika: Brasil, Barbados, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Curazao, Ecuador, El Salvador, Guadalupe, Guayana francesa, Guatemala, Haití, Honduras, Islas Vírgenes, Jamaica, Martinica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, República Dominicana, San Martín, Surinam y Venezuela<sup>(28,42)</sup>.

El 26 de enero del 2016, se reportó el primer caso diagnosticado de zika en un paciente masculino en Costa Rica<sup>(43)</sup>. Este paciente informa haber estado en Colombia anteriormente, donde se infectó, lo cual define que el caso sea importado. Hasta el día de hoy (4 de febrero del 2016), no se han confirmado casos en Costa Rica debido a transmisión autóctona. Se sospecha de un caso de un ciudadano norteamericano que se infectó en Nosara (Guanacaste), pero aún no está confirmado. Aún así, Costa Rica presenta todas las condiciones favorables para el desarrollo de una epidemia por el virus del Zika. Su población, al no haber estado en contacto previo con este virus, es susceptible a la infección. Además, como ya sabemos por los casos de dengue y chikungunya que se observan anualmente, los *Aedes* están presentes en la

mayor parte del territorio nacional y en los últimos años *Ae. albopictus* ha ampliado su distribución <sup>(44)</sup>.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (CDC, por sus siglas en inglés) ha declarado una alerta para evitar viajes a zonas de Latinoamérica donde se encuentran los brotes de zika, particularmente, a mujeres embarazadas para prevenir las posibles malformaciones congénitas producidas por la infección <sup>(31)</sup>. Esto, debido a observaciones realizadas en Brasil, donde se ha identificado un aumento en los casos de microcefalia en zonas donde se presentaron brotes por el virus del Zika, y además, se ha podido detectar el virus en pocos bebés nacidos con esta malformación <sup>(32,33)</sup>. Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, no se ha demostrado aún causalidad. Costa Rica ya está incluida entre los países con alerta de viajes para embarazadas. Cabe resaltar que debido al panorama incierto sobre la causalidad de la infección por el virus del Zika y las manifestaciones congénitas de microcefalia, es entendible la declaración de una alerta y de emergencia global. Esto debe traducirse en un aumento no solo en la prevención de la infección, sino también en un diagnóstico oportuno en esta población en riesgo.

## Conclusiones

En estos momentos, no existen vacunas contra el zika en estados avanzados de desarrollo. Sin embargo, debido a plataformas disponibles para la producción de vacunas contra otros flavivirus se presume que la producción de una vacuna puede ser rápidamente desarrollada <sup>(45)</sup>, sin embargo, tendrán los mismos problemas que vacunas contra dengue, chikungunya, encefalitis de San Luis y otros arbovirus: los brotes se presentan esporádicamente y no son predecibles; y la vacunación anticipada de poblaciones susceptibles a un brote puede ser muy costosa y poco eficiente <sup>(45)</sup>.

Cualquier área geográfica donde esté presente el mosquito *Aedes* es un área potencial para la introducción, transmisión y establecimiento de enfermedades causadas por arbovirus como el zika. Esto implica que, para evitar más casos por este virus, el chikungunya y el dengue, la medida más inmediata y efectiva es el control de vectores. Con el fin de eliminar los criaderos, se deben tomar estas medidas: evitar conservar agua en recipientes como macetas, botellas, basura en el exterior de las viviendas, lugares de trabajo y de estudio, para evitar que se conviertan en criaderos; tapar tanques de agua de uso doméstico para almacenamiento; destapar desagües para evitar agua estancada; además, evitar el contacto o picadura por el mosquito por medio de

la utilización de ropa que cubra la piel, usar repelentes recomendados, o por el uso de métodos de barrera como mallas antimosquitos en ventanas y puertas. Si logramos como individuos, comunidad, ciudadanía eliminar los criaderos de *Aedes*, lograremos disminuir los casos de infecciones por estos tres virus.

## Referencias

- Dick, G. W. A., Kitchen, S. F. & Haddow, A. J. (1952). Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **46**, 509–20.
- Macnamara, F. N. (1954). Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **48**, 139–45.
- Diagne, C. T. *et al.* (2015). Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect. Dis.* **15**, 492.
- Grard, G. *et al.* (2014). Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, e2681.
- Berthet, N. *et al.* (2014). Molecular characterization of three Zika flaviviruses obtained from sylvatic mosquitoes in the Central African Republic. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **14**, 862–5.
- Corrales-Aguilar, E., Troyo, A. & Calderón-Arguedas, Ó. (2015). Chikungunya: a threatening virus. *Acta Med. Costarric.* **57**, 07–15
- Dupont-Rouzeyrol, M. *et al.* (2015). Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 381–2.
- Kelser, E. A. (2015). Meet dengue's cousin, Zika. *Microbes Infect.* doi:10.1016/j.micinf.2015.12.003
- Roth, A. *et al.* (2014). Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance* **19**, 20929 . doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929>
- Gatherer, D. & Kohl, A. (2015). Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J. Gen. Virol.* doi:10.1099/jgv.0.000381
- Lanciotti, R. S. *et al.* (2008). Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 1232–9.
- Zanluca, C. *et al.* (2015). First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **110**, 569–72.
- Kuno, G. & Chang, G.-J. J. (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch. Virol.* **152**, 687–96.
- Faye, O. *et al.* (2014). Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, e2636.
- Geser, A., Henderson, B. E. & Christensen, S. (1970). A multipurpose serological survey in Kenya. 2. Results of arbovirus serological tests. *Bull. World Health Organ.* **43**, 539–52.

16. Adekolu-John, E. O. & Fagbami, A. H. (1983). Arthropod-borne virus antibodies in sera of residents of Kainji Lake Basin, Nigeria 1980. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **77**, 149–51.
17. Buathong, R. *et al.* (2015). Detection of Zika Virus Infection in Thailand, 2012-2014. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **93**, 380–3.
18. Cao-Lormeau, V.-M. *et al.* (2014).-Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* **20**, 1085–6.
19. Alera, M. T. *et al.* (2015). Zika virus infection, Philippines, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 722–4.
20. Pyke, A. T. *et al.* (2014). Imported zika virus infection from the Cook islands into Australia, 2014. *PLoS Curr.* **6**, 10.1371/currents.outbreaks.4635a54dbffba2156fb2fd76dc49f65e.
21. Tognarelli, J. *et al.* (2015). A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch. Virol.* doi:10.1007/s00705-015-2695-5
22. Enfissi, A., Codrington, J., Roosblad, J., Kazanji, M. & Rousset, D. (2016). Zika virus genome from the Americas. *Lancet* **387**, 227–228.
23. Campos, G. S., Bandeira, A. C. & Sardi, S. I. (2015). Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1885–6.
24. ECDC, E. C. for D. P. and C. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-8-february-2016.pdf>
25. Gautret, P. & Simon, F. (2015). Dengue, chikungunya and Zika and mass gatherings: What happened in Brazil, 2014. *Travel Med. Infect. Dis.* doi:10.1016/j.tmaid.2015.12.004
26. Bogoch, I. I. *et al.* (2016). Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet* **387**, 335–336.
27. Musso, D. (2015). Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1887.
28. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection. 17 enero 1–8 (2016). at <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es)>
29. WHO. WHO | WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. (2016). at <<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>>
30. Samarasekera, U. & Triunfol, M. (2016). Concern over Zika virus grips the world. *Lancet.* doi:10.1016/S0140-6736(16)00257-9
31. CDC. Zika Virus in Central America - Alert - Level 2, Practice Enhanced Precautions - Travel Health Notices | Travelers' Health | CDC. (2016). at <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/zika-virus-central-america>>
32. Tetro, J. A. (2016). Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect.* doi:10.1016/j.micinf.2015.12.010
33. Oliveira Melo, A. S. *et al.* (2016). Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **47**, 6–7.
34. Musso, D. *et al.* (2015). Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 359–61.
35. Besnard, M., Lastere, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. & Musso, D. (2014).-Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* **19** (13) pii:20751.
36. Musso, D. *et al.* (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* **19**(15) pii:20761.
37. Hayes, E. B. (2009). Zika virus outside Africa. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1347–50.
38. Duffy, M. R. *et al.* (2009). Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2536–43.
39. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Zika virus ( ZIKV ) Surveillance in the Americas : Interim guidance for laboratory detection and diagnosis. 1–4 (2015). at <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es)>
40. Cardoso, C. W. *et al.* (2015). Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 2274–6.
41. Villamil-Gómez, W. E., González-Camargo, O., Rodríguez-Ayubi, J., Zapata-Serpa, D. & Rodríguez-Morales, A. J. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J. Infect. Public Health* (2016). doi:10.1016/j.jiph.2015.12.002
42. OPS/OMS. OPS OMS | Países y territorios que notificaron transmisión autóctona en la Región de las Américas en 2015-2016. (2016). at <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11603&Itemid=41696&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11603&Itemid=41696&lang=es)>
43. Presidencia de la República de Costa Rica. Primer caso importado de Zika en Costa Rica – Presidencia de la República de Costa Rica. *Comun. Prensa* (2016). at <<http://presidencia.go.cr/prensa/comunicados/primer-caso-importado-de-zika-en-costa-rica/>>
44. Calderón-Arguedas, Ó., Avendaño, A., López-Sánchez, W. & Troyo, A. (2010). Expansion of *Aedes albopictus* skull in Costa Rica. *Rev Ibero-Latinoam Parasitol* **69**, 220–222.
45. Fauci, A. S. & Morens, D. M. (2016). Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMp1600297