

Cultura médica

Vacunas contra el Virus del Dengue, Chikungunya, Zika y Mayaro

Palomares-Marín J., Rodríguez-Preciado S.Y., Hernández-Andrade L., Hernández-Cañaveral I.I.

Departamento de Microbiología y patología; Centro universitario de ciencias de la salud. Universidad de Guadalajara.

Virus del Dengue

El virus del dengue produce la enfermedad viral más frecuente transmitida por un mosquito, producida por 4 serogrupos diferentes, pero antigénicamente relacionados (DENV1, 2 3, y 4).¹ La respuesta inmune juega un papel central en la protección y patogénesis de la enfermedad, mientras la infección con un serotipo genera protección contra el mismo serotipo, la infección subsecuente con un serotipo diferente incrementa el riesgo de formas severas.² Se estima que cada año ocurren alrededor de 500,000 formas severas de dengue, con un mínimo de 20,000 muertes.³

Los cuatro serotipos del dengue presentan un genoma de RNA de 10.5 Kb, que codifican para tres proteínas

estructurales, La cápside (C), la pre-membrana (prM) y la envoltura (E); y siete proteínas no estructurales (NS),¹ las proteínas E y PrM son el principal blanco de la respuesta inmune humoral.⁴ Los anticuerpos contra la proteína E, son capaces de neutralizar infecciones posteriores con el mismo serotipo.⁵

La vacuna tetravalente CYD-TVD (ChimeriVax-Dengue/ Dengvaxia®) desarrollada por Sanofi Pasteur, ha sido la primera en ser autorizada (2015) y actualmente se encuentra autorizada en 19 países es una vacuna de virus vivos, basada en la vacuna 17D de fiebre amarilla, con una administración de 3 dosis, cada 6 meses entre ellas. (OMS, 2017e). Ver tabla 1.

Tabla 1.
Principales vacunas de dengue en desarrollo

	Fase experimental	Tipo de vacuna
Sanofi Pasteur(Dengvaxia)	Ensayos clínicos fase III	Vacuna de virus vivos atenuados
INH-USA y Merck (TV003/TV005)	Fase Clínica II	Virus Vivos atenuados; DENV2 quimérico
Takeda Vaccines, Inc. (DENVax, TDV)	Fase clínica III	DENV-2 Atenuado, DENV1-3 quiméricos
WRAIR y GSK (TDENV)	Ensayos clínicos de primera fase	Virus vivos atenuados

Los ensayos clínicos en fase III con la vacuna CYD-TVD, han, mostrado resultados similares a los observados en la fase II en Tailandia, donde arrojan una prevención de la infección de >75% para DENV-3 and DENV-4, 50% para DENV-1, y una protección no significativa para DENV-2.⁶ Estos resultados fueron muy similares en Latinoamérica donde se reportan una eficacia de 74% para DENV-3, 77.7 % para DENV4, de 50.3% para DENV-1 y una baja eficacia para DENV-2.⁷ Esto genera preocupación debido a que se ha reportado que DENV-

2 ha producido enfermedad más severa que DENV-1 y DENV-4).⁸ Estos datos generan dudas sobre la eficacia de la vacuna, por la protección disminuida contra DENV-2 de la vacuna CYD-TVD cuestionando el futuro de esta vacuna, demandando una “vacuna universal”, o el uso regional de esta vacuna.

La compañía de vacunas Takeda ha desarrollado una vacuna tetravalente (DENVax ó TDV) es una vacuna que consiste de DENV-2 vivos atenuados y tres virus quiméricos

conteniendo los genes de las proteínas prM y E de DENV1,3 y 4 expresados en el genoma de DENV-2.⁹

La vacuna TV003/TV005 desarrollada por el instituto nacional de salud de EEUU (NIH, por sus siglas en inglés), se encuentra en fase de III de desarrollo, y ha sido autorizada a Merck, Instituto Butantan (Brasil), Instituto serológico de la India y panacea Biotec y Vabiotech (Vietnam), constituye una vacuna tetravalente, de virus vivos atenuados DENV1, 3 y 4, un quimérico expresando las proteínas prM y E de DENV-2 en esqueleto genómico de DENV-4.¹⁰

Otra de vacuna de importancia es desarrollada por Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) en colaboración con GlaxoSmithKline (GSK). La vacuna de DENV-1-4 vivos fueron atenuados por sub-cultivos seriales en células primarias de riñón de perro (Células PDK) esta formulación ha demostrado buena eficacia en infantes y niños.^{11,12}

Es necesario mantener el desarrollo de propuestas de vacunas, con las nuevas estrategias que nos permite la tecnología, ir evaluando la bioseguridad de estas, ya que, debido a la amplia distribución de la enfermedad, y su probable aplicación masiva, efectos adversos graves serian catastróficos.

Virus de Chikungunya

Chikungunya (CHIKV) es una enfermedad viral transmitida por mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, identificada durante un brote en el sur de Tanzania en 1952.¹³ Los primeros casos autóctonos de fiebre chikungunya en las Américas ocurrieron en diciembre de 2013, en la isla de St. Martin. Desde entonces se ha propagado en las zonas tropicales y subtropicales húmedas de nuestro continente.¹⁴

CHIKV es un alfavirus, compuesto de ARN monocatenario. Existe un único serotipo conocido y cuatro linajes principales circulantes: el asiático, el este/centro/sudafricano (ECSA), el del océano Índico y el de África occidental, todas estrechamente relacionadas.¹⁵⁻¹⁷ Presenta características antigénicas bien conservadas, buena respuesta de anticuerpos, sin evidencia de reinfección pues queda inmunidad en la población. Por tanto, una vacuna podría proveer una amplia protección.¹⁴

Los brotes de fiebre CHIKV produce enfermedad febril aguda con mialgias y poliartalgias, puede ser fatal en recién nacidos, ancianos, inmunodeprimidos, diabéticos, sujetos con trastornos cardiovasculares, respiratorios

o neurológicos.^{14,16} Su principal complicación es el desarrollo de reumatismo crónico post-enfermedad en aproximadamente 60% de los casos.¹⁶ Por lo que se considera como un reto para la salud pública.¹⁸ Desafortunadamente no existen vacunas aprobadas para humanos ni terapias antivirales efectivas a la fecha.^{14,19}

Dentro de la investigación de la inmunidad humoral e innata se ha detectado la importancia de los anticuerpos neutralizantes (nAb) como críticos en la protección contra el virus, en específico los anticuerpos neutralizantes tipo IgG3.¹⁶ Se ha planteado la inmunización pasiva como una intervención médica en humanos que están en riesgo de enfermedad grave mediante el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidos contra las proteínas virales E1 o E2, pero ninguno ha sido aprobado y el alto costo de producción cuestiona su viabilidad ubicándolos como alternativa secundaria a la vacunación profiláctica.¹⁹

El papel de las células T en la protección contra la enfermedad todavía está bajo investigación.¹⁵ Aunque se reportó que las vacunas que inducen principalmente células T específicas de CD8 no son eficaces, al contrario de las vacunas que inducen anticuerpos neutralizantes.^{15,19}

Antes de la epidemia del 2004, se conocían algunos esfuerzos por desarrollar vacunas y para el año 2016 existían 16 vacunas candidatas con desarrollo de estudios preclínicos y clínicos.^{14,18} Varios ensayos preclínicos y clínicos están en proceso utilizando virus inactivados, virus atenuados in vivo, partículas similares a virus (VLP), quimeras de alfavirus, basadas en tecnología de ADN recombinante, pero ninguna tiene licencia para uso comercial.^{13,15} Aunque la investigación sobre las vacunas contra el CHIKV ha sido lenta, se han probado algunos candidatos a vacunas sobresalen como más prometedoras.¹⁸

Erasmus et al. utilizó un alfavirus específico de insectos, el virus Eilat (EILV), como plataforma de vacuna. Usando el clon de cDNA de EILV, se diseñó un virus quimérico que contiene las proteínas estructurales del virus chikungunya (CHIKV). Una sola dosis de EILV/CHIKV producida en células de mosquito provocó anticuerpos neutralizantes tempranamente (en 4 días) y de larga duración (> 290 días) en dos modelos murinos y en primates no humanos.^{13,16,17}

Investigadores de Themis Bioscience y colaboradores de la Universidad de Viena estudian una vacuna recombinante viva basada en el virus del sarampión. La vacunación

de dos dosis dio como resultado una seroconversión del 100% para todos los participantes. Reportaron un perfil general de seguridad y sin eventos adversos graves relacionados con la vacunación.¹³

Es indudable la importancia del control ambiental y la prevención de la picadura de mosquitos útiles para disminuir la carga de la enfermedad, pero sus vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, continúan expandiéndose, por lo que la vacunación se plantea como la respuesta

a esta etiología y se reconoce como una necesidad prioritaria para los países afectados.^{13,17}

Por tanto se requiere una investigación y desarrollo continuo de nuevas vacunas.¹³ A pesar del limitado interés económico en la prevención y el control de las enfermedades tropicales desatendidas, se debe alentar a la asociación público/privada y a el apoyo gubernamental para favorecer el desarrollo y la disponibilidad de vacunas seguras y efectivas.¹⁸

Tabla 2.
Vacunas de Chikungunya en desarrollo

	Fase experimental	Tipo de vacuna
USAMRIID Salk Institute for Chikungunya Biological Studies	Ensayos clínicos de segunda fase (completada)	Virus Atenuados por pasajes en cultivo celular
NIAID	Ensayos clínicos de segunda fase	Partículas similares a virus (VLP)
USAMRIID	Ensayos clínicos de primera fase	Virus inactivados
Themis Bioscience	Estudios clínicos de primera fase	Virus recombinante del sarampión (cepa Schwartz) que expresa VLPs

Virus del Zika

El virus del Zika pertenece a la familia flaviviridae, identificado por primera vez en un macaco rhesus en Uganda en el año de 1947.²⁰ Los principales vectores que transmiten este virus son, los mosquitos *Aedes aegypti* y, con menor frecuencia, *A. albopictus*.²¹

Los primeros casos de Zika en humanos fueron reportados en 1952 y, desde entonces, se han notificado brotes en África tropical, el sudeste de Asia y las islas del Pacífico. Antes del 2007, se habían ese mismo año se produjo un brote en la isla de Yap, en Micronesia, con aproximadamente 5000 casos notificados, seguidos de brotes en la Polinesia Francesa y Gabón en 2013; posteriormente se generó un brote en Brasil y América Latina en 2015 y 2016.^{22,23} En México del año 2015 a marzo del 2018 se han reportado 11958 casos de los cuales 7008 se han presentado en mujeres embarazadas.²⁴

La infección por virus del zika se manifiesta como una enfermedad leve; asintomática o con presencia de una erupción cutánea leve y enfermedad febril, aunque ocasionalmente ha sido acompañada por el desarrollo del síndrome de Guillain-Barre en adultos; sin embargo,

actualmente se considera una amenaza para la salud humana, debido a que genera anomalías fetales, microcefalia, complicaciones neurológicas graves como consecuencia de la infección durante el embarazo.^{25,26}

En el 2016 la OMS dio a conocer 18 vacunas en desarrollo contra el virus del Zika, aunque ninguna había progresado más allá del desarrollo preclínico inicial, y no hay un tratamiento de eficacia comprobada.^(14,27) Estas vacunas han sido generadas a partir de virus del Zika inactivado, cepas atenuadas del virus del Zika, recombinantes virales inactivados, partículas virales que expresan proteínas de membrana del virus del Zika, vacunas de proteínas recombinantes, vacunas de plásmidos de ADN, vacunas basadas en ARNm, conjugados proteína-nanopartícula y vacunas basadas en péptidos.²⁸ Algunas de las vacunas que se encuentran en desarrollo se reportan en la tabla 1.

Una vacuna inactivada con formalina (llamada ZPIV) ha demostrado eficacia protectora en ratones después de una sola inyección. Esta misma vacuna también se probó en macacos rhesus inmunizados desarrollando inmunidad humoral y celular, sin presencia de virus detectable en la

sangre, la orina, el líquido cefalorraquídeo u otros fluidos corporales después de la exposición al virus Zika vivo.^{29,30}

Las vacunas de ADN plasmidico, codifican para los antígenos prM y E de la cepa BeH815744 del virus Zika. Se ha observado que con esta vacuna tanto ratones inmunizados como los macacos Rhesus han generado una respuesta inmune; los ratones mostraban elevados anticuerpos neutralizantes, respuestas de células CD4 positivas, y los macacos Rhesus al igual que con la vacuna de virus inactivados presentaron una respuesta inmune humoral y celular.²⁹ Pardi et al., han demostrado que una sola dosis (50 µg) de una vacuna de ARN modificada con nucleósidos, que expresa las proteínas prM y E, proporciona protección tanto en ratones como en primates no humanos.³¹

Las vacunas vectorizadas se han probado en primates y ratones, dando buenos resultados, una sola dosis de una vacuna vectorizada de adenovirus serotipo 52 de rhesus (RhAd52-prM-E), genero una fuerte respuesta de anticuerpos con una protección del 100% en animales expuestos al virus.³¹ Mientras en ratones C57BL/6 la vacuna

de subunidad recombinante y una vacuna vectorizada de adenovirus, provocaron anticuerpos neutralizantes, la diferencia fue en ratones que recibieron la vacuna de la subunidad los anticuerpos generados fueron de cuatro a 16 veces menores que con la vacuna vectorizada con adenovirus.³²

Las vacunas basadas en proteínas y basadas en péptidos también están siendo desarrolladas, su objetivo es generar una vacuna inmunogénica basada en péptidos encapsulados en nanopartículas que se fabrique fácilmente, sea estable y que sea segura para su uso en mujeres embarazadas e individuos inmunocomprometidos.²⁷

El desarrollo de una vacuna eficaz contra este virus es de suma importancia para proteger la salud pública debido a que las epidemias de Zika probablemente volverán a ocurrir a medida que las poblaciones vulnerables estén expuestas al virus. Por lo que es mejor estar preparados para esta situación teniendo vacunas disponibles que puedan implementarse rápidamente para las personas más vulnerables.

Tabla 3.
Vacunas de Zika en desarrollo²⁷

	Fase experimental	Tipo de vacuna
National Institutes of Health	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna de ADN, Virus de Zika atenuados
Inovio	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna de ADN
Walter Reed Army Institute of Research and Sanofi Pasteur	Ensayos clínicos de primera fase	Virus inactivados
Bharat Institute	Estudios preclínicos en animales	Virus inactivado purificado; virus-como partículas que expresan poliproteína
Butantan Institute	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna vectorizada con virus del dengue que expresa membrana precursora y proteínas de la envoltura; virus purificado inactivado
NewLink genetics	Estudios preclínicos en animales	Virus purificado inactivado
Pax Vax	Estudios preclínicos en animales	Virus purificado inactivado
Novavax	Estudios preclínicos en animales	Vacuna de proteínas de nanopartículas
Replikins	Estudios preclínicos en animales	Vacuna sintética de péptidos
Pharos biological	Estudios preclínicos en animales	Vacuna de ADN
Bharat	Estudios preclínicos en animales	Virus inactivado purificado; partículas que expresan poliproteínas de tipo viral

Virus Mayaro

El virus Mayaro (MAYV) es un arbovirus de ácido ribonucleico (RNA) con envoltura, del género Alphavirus (grupo A de arbovirus), de la familia *Togaviridae*.³³ Produce la fiebre Mayaro que es similar al dengue y altamente debilitante, transmitido por los mosquitos *Haemagogus* spp., endémico en bosques tropicales húmedos de la región tropical de América del Sur. Experimentos de laboratorio han demostrado que el virus podría transmitirse por *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, ya que tiene el potencial de urbanizarse.³⁴

MAYV fue aislado originalmente en Trinidad en 1954 a partir de pacientes febriles.

La diseminación de un arbovirus esta relacionada con cambios ecológicos, ambientales o climáticos que afectan su nicho ecológico. MAYV es capaz de mutar y/o adaptarse a nuevos ciclos zoonóticos y así adquirir un mayor potencial de emergencia.³⁵

Uno de los mayores brotes de MAYV fue en 2015 en Venezuela con 77 casos, lo que causa inquietudes de que MAYV podría convertirse en un importante patógeno emergente en América del Sur, lo que lleva a desarrollar vacunas atenuadas u otras vacunas.³⁶

Weise y col. en 2014 desarrollaron un candidato de vacuna viva atenuada basado en Sitio Interno de Entrada al Ribosoma (IRES). Las pruebas se realizaron en ratones lactantes inmunocompetentes y deficientes en receptores de interferón, demostró un alto grado de atenuación de virus, fuerte inducción de anticuerpos neutralizantes, eficacia contra la exposición letal a MAYV, en donde la cepa de la vacuna tampoco pudo infectar a las células del mosquito; la vacuna aun se encuentra

en fase pre-clínica, actualmente se están realizando mas estudios con esta vacuna, lo que sugiere que en un futuro cercano pueda estar disponible para prevenir infecciones por MAYAV.³⁷ En el mismo año Carvalho y col., en su estudio demostró que la lactoferrina bovina (bLf: glucoproteína que se une al hierro) promueve una fuerte inhibición de la infección del virus MAYV sin efectos citotóxicos, observando que bLf compromete la entrada del virus a la célula mediante la sulfatación (bloqueo) de glucosaminoglicanos.³⁸

MAYAV esta relacionado filogenéticamente con el virus Chikungunya (CHIKV), lo que puede dar lugar a que las fiebres de CHIKV y MAYAV se pueden confundir con la fiebre del dengue. Estos hechos combinados con la situación actual de que el diagnóstico de laboratorio para CHIKV y MAYAV solo se realizan en pocos laboratorios podría llevar a la impresión errónea de los brotes causados por CHIKV y MAYAV.^{39,40}

En México en 2001 se reportaron dos casos de infección por MAYAV, uno en Tamaulipas y otro en Veracruz. De acuerdo a la experiencia nacional y de otros países, podían haber casos clasificados inicialmente como dengue, chikungunya o zika, y no lo sean, por lo que habrá que pensar en otros agentes infecciosos tales como MAYAV, entre otros. Con lo cual MAYV constituye un importante problema de salud pública.^{41,42}

Autor para correspondencia:

Iván Isidro Hernández Cañaverl.

Departamento de Microbiología y patología

Centro universitario de ciencias de la salud.

Universidad de Guadalajara.

Sierra Mojada 950. Col independencia. CP 44340.

Correo electrónico: isidro.hernandez@academicos.udg.mx

Referencias bibliográficas

1. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. *Dengue: a continuing global threat*. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2010 Dec 1;8:S7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2460>
2. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. *Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection*. *Arch Virol* [Internet]. 2013;158(7):1445-59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1645-3>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. *The global distribution and burden of dengue*. *Nature* [Internet]. 2013 Apr 7;496:504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
4. Cedillo-Barrón L, García-Cordero J, Bustos-Arriaga J, León-Juárez M, Gutiérrez-Castañeda B. *Antibody response to dengue virus*. *Microbes Infect* [Internet]. 2014;16(9):711-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457914000987>

5. de Alwis R, Beltramello M, Messer WB, Sukupolvi-Petty S, Wahala WMPB, Kraus A, et al. *In-Depth Analysis of the Antibody Response of Individuals Exposed to Primary Dengue Virus Infection*. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2011 Jun 21;5(6):e1188. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001188>
6. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHJM, Chotpitayasonndh T, Chua MN, et al. *Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial*. Lancet [Internet]. 2018 Apr 16;384(9951):1358–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6)
7. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. *Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America*. N Engl J Med [Internet]. 2014 Nov 3;372(2):113–23. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411037>
8. Vicente CR, Herbingier K-H, Fröschl G, Malta Romano C, de Souza Areias Cabidelle A, Cerutti Junior C. *Serotype influences on dengue severity: a cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil*. BMC Infect Dis [Internet]. 2016;16(1):320. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1668-y>
9. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. *Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate*. Vaccine [Internet]. 2015;33(50):7112–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15016552>
10. Whitehead SS. *Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYDTM vaccine?* Expert Rev Vaccines [Internet]. 2016 Apr 2;15(4):509–17. Available from: <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1115727>
11. L Innis B, H Eckels K. *Progress in development of a live-attenuated, tetravalent dengue virus vaccine by the United States Army Medical Research and Materiel Command*. Vol. 69, The American journal of tropical medicine and hygiene. 2004. 1-4 p.
12. Watanaveeradej V, Simasathien S, Nisalak A, Endy TP, Jarman RG, Innis BL, et al. *Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccine in Flavivirus-Naive Infants*. Am J Trop Med Hyg. 2011;85(2).
13. Aggarwal A, Garg N. *Newer vaccines against mosquito-borne diseases*. Indian J Pediatr. 2017;1–7.
14. Kantor IN. *Dengue, zika, chikungunya and the development of vaccines*. Medicina (B Aires). 2018;78(1):23–8.
15. Ramsauer K, Tangy F. *Chikungunya Virus Vaccines: Viral Vector-Based Approaches*. J Infect Dis [Internet]. 2016 Dec 15;214(suppl_5):S500–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw369>
16. Erasmus JH, Rossi SL, Weaver SC. *Development of Vaccines for Chikungunya Fever*. J Infect Dis [Internet]. 2016 Dec 15;214(suppl_5):S488–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw271>
17. Silva JVI, Lopes TRR, Oliveira-Filho EF de, Oliveira RAS, Durães-Carvalho R, Gil LHV. *Current status, challenges and perspectives in the development of vaccines against yellow fever, dengue, Zika and chikungunya viruses*. Acta Trop [Internet]. 2018;182:257–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X17314444>
18. Rezza G. *Do we need a vaccine against chikungunya?* Pathog Glob Health [Internet]. 2015 Jun 1;109(4):170–3. Available from: <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000017>
19. Ahola T, Couderc T, Ng LFP, Hallengård D, Powers A, Lecuit M, et al. *Therapeutics and Vaccines Against Chikungunya Virus*. Vector-Borne Zoonotic Dis [Internet]. 2015 Apr 1;15(4):250–7. Available from: <https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1681>
20. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. *Zika Virus (I). Isolations and serological specificity*. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1952;46(5):509–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920352900424>
21. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. *Zika Virus*. N Engl J Med [Internet]. 2016 Mar 30;374(16):1552–63. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602113>
22. Darrigo LG, de Sant'Anna Carvalho AM, Machado CM. *Chikungunya, Dengue, and Zika in Immunocompromised Hosts*. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2018 Mar 17;20(4):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857271/>
23. Durbin AP, Whitehead SS. *Zika Vaccines: Role for Controlled Human Infection*. J Infect Dis [Internet]. 2017 Dec 16;216(suppl_10):S971–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix491>
24. *Casos Confirmados de Infección por Virus Zika 2018* [Internet]. Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. 2018 [cited 2018 Mar 28]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/casos-confirmados-de-infeccion-por-virus-zika-2018>
25. Blackman MA, Kim I-J, Lin J-S, Thomas SJ. *Challenges of Vaccine Development for Zika Virus*. Viral Immunol [Internet]. 2017 Dec 11;31(2):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0145>
26. Singh RK, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, et al. *Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An Update*. Front Microbiol [Internet]. 2017 Jan 19;8:2677. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780406/>
27. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palacios R, Ho PL, Kalil J. *Development of vaccines against Zika virus*. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018 Apr 16; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30063-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30063-X)
28. Lazear HM, Diamond MS. *Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere*. Pierson TC, editor. J Virol [Internet]. 2016 May 15;90(10):4864–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859708/>
29. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. *Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys*. Science (80-) [Internet]. 2016 Sep 9;353(6304):1129 LP-1132. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/353/6304/1129.abstract>
30. Larocca RA, Abbink P, Peron JPS, de A. Zannotto PM, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, et al. *Vaccine protection against Zika*

- virus from Brazil. *Nature* [Internet]. 2016 Jun 28;536:474. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18952>
31. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. *Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination*. *Nature* [Internet]. 2017 Feb 2;543:248. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21428>
 32. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston T, Falo Jr. LD, Gambotto A. *Preventative Vaccines for Zika Virus Outbreak: Preliminary Evaluation*. *EBioMedicine* [Internet]. 2018 Apr 16;13:315–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.028>
 33. Figueiredo MLG de, Figueiredo LTM. *Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro*. Vol. 47, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. scielo ; 2014. p. 677–83.
 34. Mackay IM, Arden KE. *Mayaro virus: a forest virus primed for a trip to the city?* *Microbes Infect* [Internet]. 2016;18(12):724–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457916301666>
 35. Hotez PJ, Murray KO. *Dengue, West Nile virus, chikungunya, Zika—and now Mayaro?* *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Aug 31;11(8):e0005462. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005462>
 36. García-Rejón J. *Del virus Mayaro y su probable entrada a México y su impacto en la Península Yucatán*. *Cienc Y HUMANISMO EN LA SALUD*. 2017;3(3):1–3.
 37. Weise WJ, Hermance ME, Forrester N, Adams AP, Langsjoen R, Gorchakov R, et al. *A Novel Live-Attenuated Vaccine Candidate for Mayaro Fever*. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Aug 7;8(8):e2969. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002969>
 38. Carvalho CAM, Sousa IP, Silva JL, Oliveira AC, Gonçalves RB, Gomes AMO. *Inhibition of Mayaro virus infection by bovine lactoferrin*. *Virology* [Internet]. 2014;452–453:297–302. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268221400035X>
 39. Esposito DLA, Fonseca BAL da. *Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil?* *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2017;21(5):540–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017301630>
 40. Mavian C, Rife BD, Dollar JJ, Cella E, Ciccozzi M, Prosperi MCF, et al. *Emergence of recombinant Mayaro virus strains from the Amazon basin*. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):8718. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC5562835>
 41. Cárdenas-Marrufo ME, Pech-Sosa N, Arias-León JJ. *Fiebre Mayaro: Enfermedad emergente al acecho*. *Cienc Y HUMANISMO EN LA SALUD*. 2017;3(3):32–40.
 42. Terzian ACB, Auguste AJ, Vedovello D, Ferreira MU, da Silva-Nunes M, Sperança MA, et al. *Isolation and Characterization of Mayaro Virus from a Human in Acre, Brazil*. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(2).