



CARTAS AL EDITOR

Emergencia viral

*Viral emergency*Gloria del Barrio Alonso 

Facultad de Biología,
Universidad de La Habana,
Cuba

Autora para correspondencia:
gbarrio@fbio.uh.cu

En la actualidad el mundo enfrenta muchos problemas complejos y justamente una de las más dramáticas situaciones lo constituye la emergencia o re-emergencia de enfermedades infecciosas causantes de epidemias y pandemias, donde los virus ocupan un sitio cada vez más importante (Gutiérrez, 2009). El concepto de Enfermedades Infecciosas Emergentes fue establecido en 1992 por el Instituto de medicina de los EEUU (Oaks *et al.*, 1992, Institute of Medicine (1992). Se refiere a enfermedades infecciosas descubiertas en los últimos años caracterizadas por ser de reciente aparición, provocar una elevada incidencia en una población o área geográfica a las ya conocidas. Además, son consideradas controladas, en franco descenso o casi desaparecidas, que volvieron a re-emergir o reaparecer luego de haber cesado su actividad por largo tiempo re emergente (Máttar y Arrieta, 2008).

Desde hace décadas los científicos vienen anunciando la necesaria atención e investigación dirigida al estudio ecológico de los posibles nichos de los miles de virus que aún desconocemos, capaces de infectar poblaciones humanas o animales ante condiciones y factores propicios. Los virus son agentes etiológicos de diversas enfermedades con altos índices de morbilidad o mortalidad, lo que los convierte sin duda en un peligro potencial para la vida humana con implicaciones negativas no solo en la salud sino también en la educación, la economía, la agricultura, el turismo y otras actividades humanas.

Con el paso del tiempo constatamos como aumenta la frecuencia de aparición y la seriedad de estas enfermedades virales, todo lo cual se evidencia no solo en un brote repentino de las mismas sino también en su capacidad de traspasar fronteras geográficas, económicas y sociales. Cada día es más evidente que una simple institución o un país no puede afrontar individualmente estas complejas situaciones epidemiológicas, por lo que es preciso impedir crisis sanitarias como las que en estos momentos se vive en nuestro planeta y generar conciencia de la fragilidad e interdependencia global.

ANTECEDENTES

Si revisamos datos previos de la historia de la humanidad en la que tales enfermedades y agentes etiológicos virales han incidido en el campo de la salud, es posible apreciar la ocurrencia de diversas epidemias y pandemias que han provocado grandes pérdidas humanas y desastres económicos y sociales (Echevarría, 2015). Algunas datan de épocas en las que no existía desarrollo ni conocimientos de sus causas, ni cómo abordarlas y tratarlas, (en aquel momento no se conocía

Recibido: 2020-03-20

Aceptado: 2020-05-31

el agente causal, no se disponía de sistemas sanitarios generalizados ni tampoco se conocían los antibióticos, que podrían haber ayudado en el control de las infecciones bacterianas secundarias) y donde las guerras y la pobreza eran un verdadero azote.

En la Biblia se encuentran las primeras menciones de las pestes, nombre genérico con el que se les conocía a eventos epidemiológicos. Un ejemplo fue la devastadora plaga que asoló el imperio griego, y se denominó la peste de Atenas (428 a.c.). Según la revisión de Dagnino (2011) esa epidemia puede ser limitada a una enfermedad de reservorio (zoonótica o por vector) o bien a una enfermedad respiratoria que pueda asociarse con algún mecanismo poco común de persistencia. Además de las posibles enfermedades bacterianas (tifus epidémico o peste bubónica), la primera categoría podría incluir enfermedades causadas por virus y la segunda, viruela o, menos probable, sarampión. El imperio romano también sufrió una gran epidemia, de la cual Marco Aurelio fue víctima. La "Peste de los Antoninos", 165-180, conocida también como la "Peste de Galeno", porque fue este médico que la describió, fue una pandemia de viruela o sarampión. En Roma llegaron a morir en el siglo III a.C. cerca de 5000 personas al día por su causa (Cravioto y García, 2007). Otras ocurrieron durante esas épocas remotas y conllevaron un descenso demográfico que en algunas zonas fue realmente devastador (Truter, 1988).

En la actualidad, a pesar del avance biotecnológico y de la salud, surgen nuevos brotes de enfermedades infecciosas y como fue dicho anteriormente las de etiología viral merecen especial atención. El 75% de las enfermedades infecciosas emergentes en la actualidad son zoonóticas. El 71,8% de estas zoonosis son causados por patógenos que se originan de la fauna silvestre, como la emergencia del virus de Nipah en Malasia en 1998-99 y el SARS (del inglés *severe acute respiratory syndrome*) en la Provincia de Guangdong, China (Bender *et al.*, 2006). El 94 % de los mismos tienen genoma de ARN (ácido ribonucleico) y han causado las alertas zoonóticas graves documentadas desde 1990 (San Miguel *et al.*, 2016).

Se plantea que la mayoría de los animales salvajes portan virus y algunos pueden infectarnos y volverse letales. Existen más de 219 virus potencialmente patogénicos, según el CDER (del inglés *Center for drug evaluation and research*) de la FDA (del inglés *U.S. Food and Drug Administration*).

Sin embargo, en la actualidad solo cerca del 8% de los fármacos aprobados por la FDA están dirigidos contra infecciones virales causadas fundamentalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus influenza (Woolhouse *et al.*, 2012).

Algunos ejemplos de pandemias o grandes epidemias causadas por virus son la Varicela, Sarampión, Influenza -1918, SARS-2003 y MERS-2012. La amplitud y complejidad del tema, unido a la diversidad de virus y su persistencia en el tiempo obliga en el presente trabajo a mencionar únicamente solo algunos de los ejemplos más notorios y abordar más detenidamente en los recientes, específicamente aquellos de índole respiratoria que conllevan a pandemias de muy difícil control, así como los factores que propician tales eventos.

Principales enfermedades emergentes virales (zoonóticas)

Virus del ébola. Se identificó en 1977. El brote del 2014-2016 en África Occidental fue el más extenso. Originado en diciembre 2013 en Guinea se extendió a diferentes países, tales como Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, Estados Unidos, España, Malí y Reino Unido. Ante la expansión del brote de la enfermedad de virus del Ébola en África y el número de afectados, el 8 de agosto de 2014 la OMS declaró la epidemia como una emergencia sanitaria de importancia internacional (WHO, 2015). En octubre de 2015 se confirmaron 28429 casos con 11 297 muertes. La epidemia de 2014-2016 fue el mayor brote epidémico originado y se ha mantenido vigilancia en los países más afectados por la aparición de casos debido a restos aislados del brote. Se considera el hospedero natural a los murciélagos de la familia *Pteropodidae* (Hortal, 2016). Aunque se plantea que estos virus pueden introducirse en la población humana por contacto estrecho con órganos, secreciones u otros líquidos corporales de diversos animales infectados: chimpancés, murciélagos, gorilas, antílopes o el puerco espín (WHO, 2015).

Virus de la inmunodeficiencia humana. Se identificó en 1983 y en un corto plazo adquirió carácter epidémico, alcanzando a la población de la mayoría de los países. El patrón epidemiológico sugirió que la enfermedad se transmitía por un patógeno nuevo mediante sangre contaminada o por vía sexual. En esta enfermedad se muestra el salto de especie de modo que un ancestro común, por ejemplo VIH grupo M, surgió en la década de 1920 y la fuente de estos, causa de la epidemia mundial de SIDA, se originó en chimpancés que vivían en el sudeste de Camerún. Del chimpancé pasó a cazadores

humanos, algo que ocurrió durante milenios en África. Luego con el crecimiento poblacional, el incremento de viajes, entre otros factores, el virus emerge y se expande por todo el mundo (Kuritzkes y Koup, 2013).

Influenza A H1N1. En el 1918 surgió una pandemia por una variante del virus influenza A humano, subtipo H1N1 con genes de origen aviar. Fue la pandemia de influenza más grave de la historia. Se calcula que alrededor de 500 millones de personas o un tercio de la población mundial se infectó. La cantidad de muertes estimada fue al menos de 50 millones a nivel mundial. Durante esa pandemia, los planes de contingencia realizados para enfrentar la influenza aviar contribuyeron a enfrentar la situación (Hortal, 2016).

Influenza A H5N1. No devino pandemia, pero el brote cruzó Asia y el Este Medio con grandes implicaciones socioeconómicas y amenaza clínica. Emergió de granjas de pavos en Guangdong, China. El agente causal fue la cepa H5N1 de origen enteramente aviar. El incidente marcó la primera transmisión de un virus influenza aviar al humano con devenir fatal. En 2015 se registraron reiterados brotes de influenza A en aves y otros animales por los subtipos H1N1, H3N2, H5N1, H5N8, H7N9, H10N8. Por este motivo, la OMS mantiene una permanente alerta sanitaria y expertos en el tema están ensayando vacunas para el control de diferentes subtipos (WHO, 2014). Se debe destacar el relativamente reciente aislamiento en cerdos y vacunos de un nuevo virus influenza, denominado influenza D. Tanto los virus recuperados en Estados Unidos como en Francia estarían emparentados con influenza C, pues también tienen un genoma con siete fragmentos, a diferencia de los ocho de los virus influenza A y B (Hause *et al.*, 2014)

Virus dengue. Los cuatro serotipos del virus del dengue (familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*) causan la arbovirosis más extendida por todo el mundo, aunque es endémico en América, Asia, África y Oceanía. En Europa, después de 80 años de ausencia, re emergió en el año 2010. En la actualidad representa un gravísimo problema sanitario, ya que se estima que existen 2,5 billones de personas expuestas al riesgo de la infección. Rocarniello (2004) planteó que en el mundo ocurren alrededor de 400 millones de infecciones por año. La mayoría de ellas son asintomáticas, otras pueden cursar dengue o dengue severo.

Virus Chikungunya. (perteneció a la familia *Togaviridae*). Luego de casi 200 años de ausencia reapareció en el año 2013 en el Caribe, y en menos de dos años se le identificó en la mayoría de los países de la región de

las Américas. Se trasmite por mosquitos (*Aedes aegypti* y *A. albopictus*) y su endemia se mantiene en un ciclo urbano. Debido a la transmisión por mosquitos, los viajeros constituyen una fuente de infección en muchas otras regiones geográficas (Halstead, 2015).

Hantavirus. Pertenecen a la familia *Hantaviridae* del orden Bunyavirales. Se trata de virus transmitidos por roedores, principalmente a través de la orina, heces, saliva o aerosoles, raramente por la mordedura. La transmisión humano a humano es poco frecuente (Rongrong *et al.*, 2020). El primer brote fue en la Guerra de Corea (1950-1953) y el primer aislamiento data del año 1978, cerca del río Hantaan. Posteriormente la infección por hantavirus ha estado presente en China y Europa. En la región de las Américas se describió por primera vez en Estados Unidos en 1993 y luego en el sur de Argentina y Chile durante 1995. Los casos en humanos mantienen una baja endemia en varios países de la región, dependiendo de la densidad de población de las especies de ratones que los albergan (Riquelme *et al.*, 2015). Las manifestaciones clínicas varían según las cepas y las regiones. Se evidencia el síndrome cardiopulmonar (HCPS del inglés *hantavirus cardiopulmonary syndrome*) en las Américas y fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS del inglés *hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome*) en Eurasia (Rongrong *et al.*, 2020; Jonsson *et al.*, 2010).

Estos virus causan cerca de 200000 infecciones anuales en el mundo, con una fatalidad de 5–15% para HFRS y más de 40% para HCPS. China evidencia altas cifras de incidencia y mortalidad de HFRS, con más del 90% de los casos (Rongrong *et al.*, 2020). En 2017 se diagnosticaron 878 personas en la provincia de Shaanxi y esta recurrencia renovó la atención sobre esta enfermedad.

Aún es alta la incidencia en China y en medio de la pandemia actual de coronavirus el *Global Times* informó que una persona que viajaba en autobús de Shantung a Yunnan, murió repentinamente durante el trayecto y resultó positivo a hantavirus (Caiyu, 2020). Debido a lo que significó el surgimiento o aparición de una muerte por otra enfermedad, en tiempos de pandemia las autoridades del país tuvieron que explicar se trataba de otro agente viral, diferente. En principio como antes fue dicho no se suele transmitir de humano a humano a pesar de las altísimas tasa de mortalidad. Tras tal suceso agentes noticiosos informaron que se inició una investigación epidemiológica en China (provincia Yunnan). La OMS no se ha pronunciado ni advertido sobre el hantavirus recientemente.

Coronavirus. Dentro de este grupo se han registrado varios agentes causales de episodios de gran importancia epidemiológica, donde se evidencia el rápido, eficaz y peligroso esparcimiento por zonas geográficas bien distantes, el difícil control del modo de esparcimiento que poseen y donde el salto de especies se muestra reiteradamente y a una alerta futura. En esta familia viral en la actualidad se manifiesta una de las enfermedades de mayor trascendencia para la humanidad en las últimas décadas, la cual sufrimos en la actualidad.

Los agentes causales y principales eventos epidemiológicos en esta familia están representados por SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2.

SARS-CoV agente causal del síndrome agudo respiratorio severo (2003). Causó una epidemia en China que luego fue transmitida por un viajero a Vietnam, y de ahí se extendió a diversos países de Europa, Norte América y Australia. En muestras de pacientes se aisló un coronavirus de origen animal. Durante dicha epidemia se reportaron 8,096 casos con 774 muertes en 30 países de los cinco continentes. La enfermedad surgió a finales del 2002, cuando se notificó un brote de síndrome de neumonía atípica aguda en la provincia de Guangdong en China.

MERS-CoV agente causal del síndrome respiratorio del Oriente Medio (2012). En el 2012 un nuevo coronavirus del Este Medio (MERS-CoV) agente causal del síndrome respiratorio. Este patógeno emergente se asocia a neumonías con importante insuficiencia respiratoria. Se trata de una zoonosis originada en Arabia Saudita, y luego difundida a otras regiones por transmisión interhumana. Se plantea que el camello es un intermediario de la infección cuyo reservorio se relaciona al murciélago (Bleibtreu et al, 2019).

SARS-CoV-2 agente causal del síndrome respiratorio severo agudo (2019), oficialmente COVID-19. En diciembre del 2019 surge una nueva neumonía con etiología desconocida, en la ciudad de Wuhan provincia Hubei, China (Zhou et al., 2020, Lu et al., 2020). En breve tiempo se logró aislar el virus a partir de pacientes humanos y el análisis genómico demostró que se trataba de un nuevo coronavirus, cuyo primer nombre asignado fue nCoV-19.

El Comité de Taxonomía Viral (ICTV del inglés *International Committee on Taxonomy of Viruses*) propuso el nombre SARS-CoV-2, y subsecuentemente la enfermedad fue nombrada por la OMS como COVID-19. Este es el séptimo coronavirus (CoV) miembro de la familia *Coronaviridae* que infecta a humanos.

Mientras HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados con síntomas benignos, el SARS-CoV, MERS-CoV y el actual SARS-CoV-2 pueden causar daño pulmonar agudo (ALI del inglés *acute lung injury*) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS del inglés *acute respiratory distress syndrome*). Esta grave sintomatología puede conducir a un fallo pulmonar y la muerte. Según Shereen et al. (2020) el análisis genómico reveló que este nuevo agente viral esta filogenéticamente relacionado al virus de murciélagos SARS-simil síndrome respiratorio agudo severo (SARS-like).

El número de casos positivos a SARS-CoV-2 ha crecido vertiginosamente desde sus inicios en China y se ha convertido en una de las pandemias causadas por virus de los últimos dos siglos. Al día de hoy hay más de 6 millones de infectados y más de 370000 fallecidos en el mundo, en todos los continentes, cifras que siguen aumentando (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

En medio de esta pandemia de COVID-19, es razonable conocer cómo se origina. Así el mercado de animales salvajes utilizados en la alimentación y preparación de varios productos con fines medicinales y alimentarios se ha involucrado en la emergencia of SARS-CoV-2. Varias investigaciones tempranas sugirieron que el origen de ese salto fue a partir de la existencia del virus en los murciélagos, hecho que tiene precedentes. Según los análisis filogenéticos el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado al SARS-CoVs de murciélagos (Andersen et al., 2020, Shereen et al., 2020, Chun et al., 2020). Por otro lado, Zhang et al. (2020) relacionan el CoV del pangolín al SARS-CoV-2 y a partir de sus evidencias sugieren que estos animales pueden ser el reservorio natural del virus.

Aún queda por esclarecer bajo qué circunstancias ocurrió el salto de especies. Si bien la fuente intermedia del origen y transferencia a humanos aún está en investigación, la rápida transferencia entre humanos está ampliamente confirmada. Es importante determinar certeramente la fuente del origen y transmisión con el fin de establecer medidas o estrategias preventivas para contener la infección. Ello ayudara a la prevención de futuros eventos zoonóticos.

Factores que contribuyen a la emergencia

Múltiples factores, además del agente infeccioso, intervienen en el complejo proceso que determina la emergencia de enfermedades infecciosas (Riverón, 2002). Este fenómeno se ha acelerado en últimos decenios debido al cambio de un conjunto de factores sociales, tecnológicos y ambientales, entre otros.

El incremento en la población mundial y por lo tanto en la urbanización ha ocasionado el establecimiento de comunidades densamente pobladas, donde la infraestructura de saneamiento y de los servicios de salud pública resulta insuficiente, favoreciendo el establecimiento y propagación de nuevas infecciones. Paralelamente y de una gran importancia es la movilidad de los individuos, hoy en día un viajero puede transmitir una enfermedad en minutos u horas a sitios distantes de donde fue adquirida, los transportes modernos permiten llevar las infecciones alrededor de todo el mundo.

Por otro lado, las actividades humanas y la invasión de hábitats están produciendo cambios en el medio ambiente de manera acelerada, consecuentemente hay un mayor contacto con especies que pueden favorecer las infecciones zoonóticas como aquellas transmitidas por arbovirus, ejemplo la fiebre del dengue que se transmite por insectos vectores, las infecciones respiratorias vistas anteriormente de la familia *Coronaviridae*, cuyo mejor ejemplo es el actual SARS-CoV-2.

En la medida que hacemos más contacto con la vida silvestre, nos exponemos a estos virus no antes detectados. A lo que tenemos que agregar, los cambios en los factores climáticos. Todo ello media o favorece la capacidad de los virus para adaptarse, y trasladarse a nuevos hospederos y ecosistemas, lo que trae aparejadas consecuencias desastrosas a nivel global. Si las pandemias están en aumento, si contribuimos a ello con nuestras actividades y si no tenemos todas las herramientas (vacunas o tratamientos específicos), entonces es preciso urgentemente prevenirlas.

La presencia de un gran reservorio de virus similar al SARS-CoV en murciélagos, junto a la cultura de alimentos a partir de animales exóticos en el sur de China, es una bomba de tiempo. Así fue anunciado por Cheng *et al.*, (2007) al referirse a la posibilidad de reemergencia del SARS o de otros nuevos virus y por tanto la necesidad de estar preparados no debe ignorarse.

Comentarios finales

La emergencia de estos tres coronavirus sugiere que son una duradera y permanente amenaza a la humanidad. Igualmente hemos visto como en la lucha contra las enfermedades virales emergentes, se necesitan acciones rápidas y efectivas. Entre ellas se destaca la necesidad de detectarlas tempranamente y de instaurar medidas inmediatas de control y prevención, para lo cual es imprescindible que se establezca y mantenga una vigilancia epidemiológica global. Solo el traba-

jo mancomunado de científicos y gobiernos a escala global podrá contribuir en la mitigación de este fenómeno.

La revista Science en su último número del año 2018 publicó un artículo titulado el Proyecto Global del Viroma, dedicado a conocer la diversidad global de virus presentes en la diversidad silvestre de nuestro planeta (Carroll *et al.*, 2018). Se argumentó la premisa de que solo conocemos unos pocos virus, pero el ritmo de descubrimiento de nuevos virus, basados en la nueva tecnología de secuenciación masiva, evidencia que hay muchos más. Se calcula que existe 1,67 millones de virus (especies) distintos, de ellos entre 631 000 y 827 000 podrían ser zoonóticos.

Si consideramos el impacto económico y social que tienen estas pandemias, qué mejor ejemplo que la COVID-19, causada por el SARS-CoV-2. Es preciso la unión de todos, que los diferentes países financien proyectos dirigidos a estos fines, que si será costoso, pero nada comparable con los que se tienen por estos brotes en los que hablamos de miles de millones de dólares. Por ello, el reto tecnológico es clave, la colaboración internacional y multidisciplinaria (virólogos, epidemiólogos, clínicos, ornitólogos, entomólogos, ecólogos, entre otros profesionales) es fundamental para superar las dificultades técnicas y logísticas y lograr el conocimiento científico de las interacciones entre el humano, animales y el ecosistema, y poder predecir y controlar futuros eventos epidemiológicos, particularmente las pandemias.

Nuestra salud, la de los animales con los que nos relacionamos, y la del medio ambiente del que surgen muchos de los patógenos emergentes, son interdependientes. De ahí que el futuro del enfoque colaborativo de "UNA SALUD" planteado por Carroll *et al.*, (2018), será cambiar el paradigma actual: vigilancia, investigación y tratamiento por: vigilancia ambiental, predicción y prevención.

LITERATURA CITADA

- Andersen, K.G., A.W. Rambaut, I. Lipkin I, E.C. Holmes, *et al.* (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450-452.
- Bender, J. B., W. Hueston y M. Osterholm (2006). Recent Animal Disease Outbreaks and Their Impact on Human Populations, *J. Agromedicine*, 11:1, 5-15, DOI: 10.1300/J096v11n01_02
- Bleibtreu, A., M. Bertine, C. Bertin, N. Houhou-Fidouh, *et al.* (2019). Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Med. Maladies Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.10.004>

- Caiyu, L. (2020). Chinese worker's death from hantavirus sparks concerns over new outbreak amid COVID-19 pandemic. *Global Times* Published: 2020/3/25. Disponible en: <https://www.globaltimes.cn/content/1183691.shtml>. Última consulta: 2 de junio de 2020.
- Carroll, D., P. Daszak, N. D. Wolfe, G.F. Gao, *et al.* (2018). The Global Virome Project. Expanded viral discovery can improve mitigation. *Science*. 359(6378).
- Cheng, V.C., S. K. P. Lau, P. C. Y. Woo y K. Y. Yuen (2007). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, (4). 660–694
- Chun, L., Y. Yang y L. Ren (2020). Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species *Infection. Genet. Evol.* 82, 104285
- Coronavirus update (Live) Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Última consulta: 2 de junio de 2020.
- Cravioto, E. G e I. G. García (2007). La primera peste de los Antoninos (165-170). Una epidemia en la Roma Imperial. *Asclepio*, 59(1), 7-22.
- Dagnino, J. (2011). ¿Qué fue la plaga de Atenas?. *Revista chilena de infectología*, 28(4), 374-380. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000500013>
- Gutiérrez, A.L. (2009). Enfermedades virales emergentes. *Genómicas*, 6: 5-6.
- Halstead, S.B. (2015). Reappearance of Chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. *Emerging Infectious Disease*. 21(4):5-12.
- Hause, B.M., E.A. Collin, R. Liu, B. Huang, *et al.* (2014). Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *IMBio* 5(2):e00031–14.
- Hortal, M. (2016). Enfermedades infecciosas emergentes. *Revista Médica del Uruguay*. 32(1): 52-58.
- Institute of Medicine (US). (1992) Committee on Emerging Microbial Threats to Health. *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*.
- Jonsson C. B., Moraes Figueiredo L.T. y Vapalahti O. (2010). A Global perspective on hantavirus ecology, epidemiology and disease. *Clinical Microbiology Reviews*
- Kuritzkes, D. R. y R. A. Koup (2013). HIV-1: Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. En: Knipe, D., M. Howley (eds) *Fields Virology* 6ta ed. Cap 50. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lu, R., X. Zhao, J. Li, *et al.* (2020). Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395(10224) 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Máttar, S. y G. Arrieta (2008). Enfermedades emergentes y reemergentes: importancia de las enfermedades transmitidas por vectores. Cuarto simposio de enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev. Asoc. Colomb. Infectol.* 12(1).
- Oaks Jr, S.C., R. E. Shope y J. Lederberg (1992). *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*. National Academies Press.
- Riquelme, R., M.L. Rioseco, L. Bastidas, D. Trunca, *et al.* (2015). Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg. Infect. Dis.* 21(4): 6-14
- Riverón, R.L. (2002). Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto del siglo XXI. *Rev. Cub. Pediat.* 74(1):7-22
- Rocamiello, V.R. (2004). Emerging infectious diseases. *Journal of Clinical Investigation* 113(6):796-8
- Rongrong, L., M. Hongwei, J. Shu, Q. Zhang, *et al.* (2020). Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Front. Microbiol.* (10): 1-19.
- San Miguel, H., A. Fuente, J.M. Eiros-Bouza (2016). Update on emerging viral diseases. *Gaceta Médica de Bilbao*, 114 (2): 63-73.
- Shereen A, M., S. Khan, A. Kazmi, N. Bashir, R.Siddique. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- Truter, E. (1988). *Plague in the Graeco-Roman world, 430 BC-AD 600* (Doctoral dissertation, University of Cape Town).
- WHO (2014). World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201402_h5h7h9h10_vaccinevirusupdate.pdf. Consulta: 17 abril 2020.
- WHO (2015). EBOLA SITUATION REPORT Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149314/roadmapsitrep_21Jan2015_eng.pdf;jsessionid=744682B672D616C9D7BA420C45D40903?sequence=1. Consulta: 17 abril 2020.
- Woolhouse, M., F. Scott, Z. Hudson y T. Chase. (2012). Human Viruses: Discovery and emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367(1604): 2864–2871.
- Zhang, T., Q. Wu y Z. Zhang. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2. Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.* 30, 1–6.
- Zhou, P., X.L. Yang, X-G, Wang, B. Hu, *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*: 579. <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

