

COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo

Dr. José Esparza

Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela Instituto de Virología Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD, EE.UU

Hace cuatro años, al final de la epidemia causada por el virus Zika, los Editores de la revista Investigación Clínica de Maracaibo, me pidieron que especulara sobre cuál podría ser la próxima gran epidemia o pandemia que confrontaríamos en el futuro (1). Recordaba entonces que en los últimos 14 años habían ocurrido 11 epidemias de importancia, casi todas causadas por virus. En ese momento no me atreví a predecir la naturaleza de la próxima pandemia, pero especulé que tarde o temprano ocurriría una nueva pandemia de influenza, enfermedad esta que ha sido responsable de múltiples pandemias en el pasado (2). De hecho, la última pandemia que el mundo había experimentado fue la de la influenza H1N1 que ocurrió en el 2009 y que posiblemente se inició en México. Debido a que el virus de la influenza H1N1 fue el responsable de la llamada Gripe Española de 1918-1919, se pronosticaba que esa pandemia podría resultar en una alta morbilidad y mortalidad y el mundo se preparó para tal eventualidad. El virus terminó infectando entre el 10 % y el 20 % de la población mundial, causando un estimado global de hasta medio millón de muertes, afortunadamente muchos menos de lo que inicialmente se había pronosticado.

Entre los virus que en aquel momento consideré como posibles agentes etiológicos de una futura pandemia también incluí a los coronavirus (CoV) aunque, claro está, no podía predecir la emergencia del SARS-CoV-2, agente etiológico de la enfermedad conocida como COVID-19 (o enfermedad causada por un CoV que emergió en

el año 2019). Muchos años antes, en el 2003, cuando trabajaba en la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, tuve mi primer encuentro con un CoV altamente patógeno (3).

En los primeros tres meses que tiene en desarrollo la epidemia del COVID-19 es mucho lo que se ha aprendido sobre su epidemiología, clínica, y biología molecular. Se han publicado numerosos trabajos científicos y divulgativos que no pretenderé resumir aquí. Es de esperar que en los próximos meses se publique mucha más información que aclarará, aumentará y probablemente corregirá la información temprana que hasta ahora se ha publicado. Por esa razón es que prefiero utilizar esta oportunidad, no para escribir una revisión de la literatura, sino para compartir algunas reflexiones personales sobre los diferentes escenarios que pudiesen presentarse en el futuro.

Probable origen del Coronavirus causante del COVID-19

Los CoV constituyen una gran familia de virus con envoltura que poseen ácido ribonucleico (ARN) como su material genético y que incluye diferentes virus que frecuentemente causan resfriado común en humanos, así como también varias enfermedades en animales domésticos. El interés en esta familia de virus aumentó significativamente con la identificación en el 2002 del agente etiológico del SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, o Síndrome Respiratorio

Agudo Severo) y en el 2012 del agente etiológico del MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*, o Síndrome Respiratorio del Oriente Medio), siendo ambas patologías respiratorias muy severas causadas por CoV altamente patógenos. Hoy en día sabemos que los murciélagos sirven como reservorios de un gran número de virus, incluyendo los CoV que causan el SARS y el MERS, así como probablemente también el que causa el COVID-19. En muchas enfermedades zoonóticas es frecuente observar que un virus que no causa patología en su reservorio animal para el cual se ha adaptado, muestran una virulencia aumentada cuando este infecta una nueva especie.

Inicio y desarrollo de la epidemia

El COVID-19 emergió a finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en la República Popular de China, causando una alta morbilidad y mortalidad. En estos últimos tres meses, viajeros humanos infectados han exportado el virus de manera involuntaria a prácticamente todos los rincones de la tierra. Debido a que es un virus nuevo para el cual no existe inmunidad preexistente en la población humana, el virus ya ha comenzado a establecer transmisión comunitaria en varios países y continentes, cumpliéndose así con la condición formal para considerarse como una pandemia.

Para el momento en que escribo estos comentarios (17 de marzo de 2020) se han reportado en el mundo 190 000 casos confirmados de COVID-19 y más de 7 500 muertes. Aunque hasta principios de marzo de 2020 la mayoría de los casos y muertes habían ocurrido en China, la situación está cambiando rápidamente y el epicentro de la pandemia se ha mudado a Europa, causando una situación muy crítica sobre todo en Italia. Sin embargo, es un ejercicio fútil el tratar de llevar una contabilidad al respecto, ya que todos los días los números cambian con un aumento vertiginoso. Más importante aún es reconocer que los casos reportados tan solo representan la punta del *iceberg* ya que todavía no se han hecho los estudios epidemiológicos necesarios para conocer la verdadera extensión de la infección en las diversas poblaciones.

Transmisión del virus

El virus se transmite mediante las gotitas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose o estornuda (gotitas de Pflügge). Esas gotitas, que contienen grandes cantidades del virus, pueden llegar a la boca o nariz de las personas que se encuentren dentro de una distancia de dos metros y así entrar a los pulmones al respirar. También existe evidencia de que el virus puede infectar la conjuntiva ocular. Muy importante es que los virus contenidos en esas gotitas respiratorias también pueden contaminar el ambiente alrededor del paciente, tales como la superficie de las mesas, los pasamanos de las escaleras, las manijas de las puertas, etc. y persistir viables por al menos algunas horas, quizás días. Esos virus pueden entonces ser transportados desde los fómites por las manos de una persona sana hasta su cara para así iniciar la infección. Tampoco se ha descartado la posibilidad de la transmisión fecal del virus, aunque esta no parecería ser de gran importancia epidemiológica. A diferencia del SARS, donde solo las personas sintomáticas transmitían el virus, en el caso del COVID-19 existe evidencia que indica que las personas infectadas que no muestran síntomas, incluyendo a los niños, también pueden ser transmisores, lo cual dificulta las medidas de prevención.

La transmisibilidad de una enfermedad infecciosa se define por lo que conocemos como su tasa reproductiva o R_0 . En el caso del CoV que causa el COVID-19, el R_0 es cercano a 3, indicando que en promedio una persona infectada transmite el virus a tres personas sanas. Este número es dos a tres veces mayor que el R_0 calculado para el virus de la influenza estacional, lo que explica el rápido crecimiento de la pandemia del COVID-19. Como comparación, el R_0 del sarampión es entre 12 y 18, lo que lo hace una de las enfermedades más transmisibles.

Un fenómeno, que también se observó durante la epidemia de SARS en el 2003 es el de la existencia de los llamados “super-trasmisores”, individuos que tienen la capacidad de infectar a un alto número de personas, con frecuencia en exceso de 10. No es claro cuán frecuente son estas personas, cual es la explicación social o biológica del fenómeno, y cuál sería su importancia potencial en la epidemiología del COVID-19.

Historia natural del COVID-19

Mucho de lo que sabemos de la morbilidad y mortalidad del COVID-19 se ha obtenido de la experiencia China. Pero ahora que el epicentro de la pandemia parece haberse mudado a Europa, esperamos obtener nueva información complementaria. El período de incubación de la enfermedad es de 2 a 14 días, con un promedio de 5 días. La enfermedad es una neumonía, caracterizada principalmente por fiebre, tos seca y dificultad respiratoria aguda. Se ha propuesto que la patogénesis del COVID-19 está caracterizada por una tormenta de citoquinas. Aproximadamente el 80 % de las infecciones son asintomáticas u oligosintomáticas, 15 % son lo suficientemente severas como para necesitar hospitalización, y cerca del 5 % serían muy severas, pudiendo necesitar cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica. Hasta ahora se calcula que la letalidad del COVID-19 (número de muertes entre número de infectados) oscila entre el 2 % y el 3 %, aunque la letalidad reportada en Italia ha sido mucho más alta. Es claro que esos cálculos son bastante inexactos y no necesariamente extrapolables a todas las poblaciones. El problema principal radica en nuestro desconocimiento del verdadero denominador (representado por el número de infectados, incluyendo a los asintomáticos y oligosintomáticos). Otros factores a considerar en los cálculos de letalidad podrían incluir la distribución etaria de la población afectada, la calidad de los sistemas de prestación de salud (incluyendo diagnóstico temprano y tratamiento adecuado), comorbilidades, así como también otras variables para las cuales no tenemos información (como genética, nutrición, etc.)

La mayor letalidad del COVID-19 se ha reportado en adultos mayores: de un 15 % para aquellos mayores de 80 años, un 8 % para aquellos individuos en sus 70s, y 4 % en los 60s, afectando sobre todo a varones y a aquellos que sufren ciertas patologías tales como hipertensión, enfermedad coronaria, y diabetes, sobre todo si no están controladas. Observaciones recientes en Europa sugiere una mayor letalidad que la reportada en China en personas menores de 60 años. Basado también en observaciones preliminares hechas en Europa se ha especulado que la letalidad ha sido mayor en aquellos pacientes que usaron antiinflamatorios

no esteroideos, tipo ibuprofeno, para controlar la fiebre, o que tomaban medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para el control de la hipertensión (i.e, Lisinopril), lo cual resulta en una sobreexpresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), el cual es precisamente el receptor celular para el SARS-CoV-2. Ante una nueva enfermedad como el COVID-19 es importante llevar a cabo las investigaciones necesarias para confirmar o refutar esas observaciones preliminares.

La enfermedad dura un promedio de dos semanas y los pacientes son normalmente dados de alta después de confirmarse que ya no son portadores del virus. Sin embargo, hay reportes de pacientes que continúan siendo positivos para el virus por hasta un mes después de la recuperación clínica. Asimismo, se han reportado casos de reinfección, pero no podemos excluir que en realidad se trata de infecciones prolongadas con oscilaciones importantes en la carga viral que ocasionalmente se negativiza.

Prevención de la transmisión

La respuesta sanitaria inicial a la epidemia de COVID-19 ha sido una de contención, para tratar de impedir, o al menos limitar, la diseminación del virus en las diferentes comunidades. Entre más temprano se implementen esas medidas, cuando el número de personas infectadas es menor, más efectivas serán dichas medidas. Las estrategias se ha basado en cuatro pilares: evitar el pánico, preparación ante el posible impacto personal y comunitario de la epidemia, adopción de medidas higiénicas para evitar la transmisión del virus y distanciamiento social. Lo más probable es que tengamos que aprender a convivir con el COVID-19 por varios meses. En este sentido es importante que los expertos médicos y autoridades sanitarias proporcionen información veraz y confiable al público. Deben ignorarse o combatirse la multitud de mensajes falsos que circulan en las redes sociales anunciando métodos preventivos o curativos que no tienen ningún valor científico.

Las medidas de higiene personal que limitan la transmisión de los virus respiratorios incluyen la llamada etiqueta de la tos y estornudo, el lavado frecuente y suficiente de las manos con

agua y jabón, el no llevarnos las manos a la cara, la desinfección periódica de superficies que pudiesen haber sido contaminadas, etc. El distanciamiento social es particularmente importante cuando ya el virus ha establecido transmisión comunitaria y está diseñado para tratar de interrumpir la cadena de transmisión del virus, evitando el acercamiento de personas a menos de dos metros, que es la distancia en que la transmisión por gotitas respiratorias infectadas puede ocurrir con más eficiencia. En este sentido se deberá evitar la asistencia a eventos donde se congreguen muchas personas (teatros, cines, iglesias, eventos sociales y deportivos, convenciones, etc.), los empleadores deberán facilitar el trabajo desde la casa, las escuelas y universidades deberán cerrar sus puertas y cuando sea posible adoptar programas de educación a distancia, habrán restricciones de viajes por avión y por otros medios de transporte, etc. Las autoridades sanitarias locales están en la mejor posición para aconsejar a sus respectivas comunidades los detalles de esas medidas de distanciamiento social. Muchos gobiernos alrededor del mundo están implementando ordenanzas al respecto. Dependiendo de la intensidad y duración de esas medidas se podría ocasionar interferencias importantes con la rutina diaria.

Esas intervenciones preventivas están dirigidas, por supuesto, a la disminución del riesgo individual pero también a la contención de la epidemia a nivel comunitario, tratando de interrumpir la cadena de transmisión del virus. En este sentido se ha hablado mucho del objetivo de “aplanar la curva de nuevas infecciones”. Si no se aplica una buena estrategia de contención, al entrar el virus en una comunidad ello podría resultar en un alto número de pacientes que se concentran en un período muy corto, lo cual podría terminar abrumando la capacidad hospitalaria, especialmente las camas de cuidados intensivos y el acceso a respiradores mecánicos. Esa situación podría resultar en el fallecimiento de pacientes que en condiciones normales se hubieran podido salvar. Si se logra “aplanar la curva”, se podría lograr que los pacientes se distribuyesen en un período más largo, manteniéndose su número por debajo del cupo máximo de atención en los hospitales. En todo caso, se hace necesario aumentar la capacidad hospitalaria en preparación

para el aumento previsto de pacientes. Tenemos que entender que los casos de COVID-19 también estarían compitiendo por camas hospitalarias con pacientes que sufren de otras enfermedades.

La emergencia de la pandemia del COVID-19 nos ha hecho olvidar momentáneamente la carga de la influenza estacional, que cada año causa entre 200 000 y 500 000 muertes en el mundo. Existe una vacuna preventiva contra la influenza, cuya formulación y efectividad cambia de año a año, dependiendo de las cepas del virus de influenza circulando. Sin embargo, en Estados Unidos, donde cada año mueren de influenza estacional entre 25 000 y 70 000 personas, tan solo un 45 % de los adultos recibe la vacunación. Aunque la vacunación contra la influenza no confiere protección contra los CoV, es algo recomendable por varias razones: la vacunación disminuiría los casos de influenza que podrían confundirse inicialmente con COVID-19, causando confusión y angustias innecesarias; la influenza podría afectar la función pulmonar aumentando el riesgo de aquellos que luego se infecten con el CoV del COVID-19; la vacunación disminuiría los casos graves de influenza, dejando libres camas de cuidados intensivos que serían necesarias para los muchos casos de COVID-19 que pudieran ocurrir en la comunidad.

Hasta hace pocos días, algunas personas ignoraban y hasta se burlaban de las recomendaciones de prevención hechas por las autoridades sanitarias, tildándolas de exageradas o innecesarias. Es cierto que afortunadamente la mayoría de las personas todavía no han sido expuestas a la severidad de la epidemia de COVID-19 y no la consideran como una verdadera emergencia sanitaria. Pero la realidad es que las fuertes medidas que se necesitan tomar son precisamente para prevenir o mitigar una futura y verdadera emergencia sanitaria.

¿Cuántas personas en el mundo terminarán por infectarse?

Como ya lo mencioné, la ausencia de inmunidad preexistente en la población facilitará que el virus circule hasta infectar un porcentaje relativamente alto de la población mundial. No es posible en este momento dar un estimado definitivo de que porcentaje de la población

terminará infectándose por el CoV y eso indudablemente variará de población a población. Basado en experiencias previas con las epidemias de influenza y otras virosis de transmisión respiratoria, se ha especulado que entre un 30 % y un 70 % de la población mundial podría terminar infectándose, aunque ese porcentaje dependería de aspectos demográficos locales y lo que es más importante aún, del resultado de las medidas de contención que se apliquen.

En este momento no podemos saber si la epidemia llegará a su final en un año, como fue el caso del SARS, o si se extenderá por varios años, como ha sido en el caso del MERS. Si la epidemia del COVID-19 se prolonga en el tiempo, también sería posible que exhibiera un patrón cíclico estacional, como lo hace la influenza y otras virosis respiratorias. El gran impacto del COVID-19 se ha hecho sentir en los países del norte durante sus meses de invierno y nos preguntamos si la pandemia amainará en esos países al final de la estación. Igualmente nos preguntamos si los países del hemisferio sur solo vendrán a sufrir el impacto de la pandemia durante el invierno austral. Aunque los países ecuatoriales no muestran esas marcadas oscilaciones estacionales en la transmisión de los virus, hay varios países en Latino América y África que están localizados muy al sur del Ecuador. Si el COVID-19 llega a mostrar variaciones estacionales en su transmisión, quizás los países más pobres de Latino América y África pronto podrían pagar un precio muy alto, sobre todo en las poblaciones más vulnerables que ya sufren el impacto de la epidemia de VIH/SIDA y de otras endemias.

Una vez que un alto porcentaje de la población se haya infectado y adquirido inmunidad para el CoV, es posible que se establezca una inmunidad de rebaño y que la epidemia de COVID-19 amaine y posiblemente disminuya significativamente su patrón de morbilidad y mortalidad, o simplemente que la pandemia llegue a su fin.

Ha sido un verdadero triunfo de la ciencia el que a pocas semanas de identificarse la enfermedad, ya se había aislado y caracterizado el virus y secuenciado su genoma de ARN. Esa información permitió desarrollar métodos diagnósticos de laboratorio basados en la detección del virus en secreciones respiratorias y de anticuerpos

tempranos del tipo IgM en la sangre. El uso principal de esas pruebas de laboratorio ha sido hasta ahora el descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo de COVID-19 basado en sospechas clínicas y epidemiológicas. Sin embargo, existe una necesidad urgente de usar ese tipo de pruebas de laboratorio en estudios epidemiológicos para conocer la verdadera magnitud de la epidemia en diferentes comunidades y para así diseñar de una manera más racional las estrategias de contención.

Tratamiento

Hasta hora no existe un tratamiento específico para el COVID-19, limitándose a proveer apoyo sintomático, incluyendo apoyo respiratorio mecánico en los casos más graves. Sin embargo, existe una cantidad de drogas con posible efecto contra el CoV que actualmente están en fases de experimentación clínica. Si se obtienen resultados positivos entonces estos medicamentos podrían entrar en el armamentarium contra el COVID-19 en menos de un año. La droga cuyo desarrollo se encuentra más adelantado es el Remdesivir (Giliad), que es un análogo de nucleótidos que muestra actividad *in vitro* contra varios virus que tienen ARN como su material genético. La droga fue probada en pacientes con Ébola, aunque los resultados fueron negativos. El Remdesivir se está evaluando actualmente en pruebas clínicas controladas en Estados Unidos y en China y también se ha usado de manera compasiva en un pequeño número de pacientes en Estados Unidos. Asimismo, la combinación de dos drogas anti-retrovirales, Lopinar y Ritonavir (Kaletra), que son inhibidores de la proteasa viral, también está siendo evaluado en pruebas clínicas.

En efecto, una larga lista de productos que tienen actividad antiviral *in vitro* se están proponiendo como tratamientos contra el SARS-CoV-2, pero en ausencia de resultados de pruebas clínicas controladas su uso no puede ser recomendado. Quizás se deba hacer un esfuerzo especial para confirmar informaciones preliminares provenientes de China que indican un efecto benéfico de la administración de fosfato de cloroquina, 500 mg dos veces al día por diez días. Es deprimente que las redes sociales constantemente anuncian una variedad de medicinas y procedimientos que supuestamente refuerzan el sistema inmune o destruyen el CoV

los cuales carecen de seriedad científica, pero que por su simplicidad y accesibilidad atraen la atención del público.

Vacunas

Aunque mucho se ha hablado de una vacuna contra el COVID-19, y esa sería la mejor intervención contra la epidemia, la realidad es que su desarrollo tomara años y no meses. Con una increíble rapidez se han desarrollado varios “candidatos vacunales” basados en la proteína S que se encuentra en las espículas presentes en la superficie del virus y que tiene como función reconocer el receptor celular (ACE2) con el cual se inicia la infección. Se calcula que existen unos 15 candidatos vacunales, en diferentes fases de desarrollo preclínico, basados en una variedad de metodologías: proteínas producidas por ingeniería genética, vectores virales, péptidos sintéticos, ADN y ARN. Quizás los dos candidatos a vacuna más avanzados en su desarrollo son los basados en ARN mensajero (Moderna Therapeutics) y en ADN (Inovio Pharmaceuticals).

Sin embargo, esos candidatos vacunales todavía deben pasar por extensas pruebas clínicas en humanos para determinar su seguridad (ausencia de efectos colaterales), inmunidad (capacidad de inducir anticuerpos y otras respuestas inmunológicas que creemos correlacionan con protección) y eficacia (protección contra la infección o enfermedad cuando se comparan con un inyección placebo). Hasta que no se completen de manera exitosa esas pruebas clínicas, que podrían durar años, no podremos decir que tenemos una vacuna. Solo uno de esos candidatos vacunales, basado en ARN mensajero, ha iniciado la fase I de experimentación clínica para evaluar su seguridad e inmunogenicidad en 45 voluntarios sanos, estimándose que la prueba tendrá una duración de un año. Las pruebas de efectividad necesitan enlistar cientos o miles de voluntarios humanos negativos para el CoV, pero a riesgo de adquirir la infección, y su implementación quizás pueda acortarse a uno o dos años.

Como las vacunas son para ser administradas a millones de personas sanas, es necesario asegurar que estas no produzcan efectos secundarios indeseables. En este sentido existe cierta

información preclínica que sugiere que una vacuna contra los CoV podría teóricamente causar efectos adversos debido a un fenómeno conocido como Aumento de la Infectividad Mediada por Anticuerpos (*Antibody Dependent Enhancement of Infectivity* o ADEI). Aunque esa preocupación es teórica, también es un buen ejemplo de las precauciones que se deben tomar antes de que una vacuna se apruebe y se lance al mercado.

Tampoco se debe subestimar la complejidad de la producción a gran escala de una vacuna por parte de la industria farmacéutica y su distribución a todas las personas que la necesiten. Es importante definir los grupos que más se beneficiarían de la vacuna, probablemente incluyendo los grupos más vulnerables, tales como el personal de salud que está muy expuesto a la infección, así como a persona mayores de 60 años, donde la infección tiene consecuencias más graves.

Lo que está claro es que una vacuna contra el SARS-CoV-2 no estará disponible para confrontar la presente pandemia, pero sería muy útil si el virus se establece en la población produciendo brotes epidémicos sucesivos en el futuro.

Una intervención inmunológica que se podría desarrollar con más rapidez que una vacuna es la de tratar de conferir inmunidad pasiva por medio de la administración de un coctel de anticuerpos monoclonales, o de sueros hiperinmunes obtenidos por plasmaféresis de pacientes convalecientes o de animales hiperimmunizados. Esos son procedimientos que en el pasado se han usado en otras enfermedades virales emergentes y que también se están investigando.

Consecuencias sociales y económicas

La epidemia de COVID-19 está impactando no solo la salud de la población, sino también muchos otros aspectos de nuestra sociedad. Las estrictas medidas de distanciamiento social que se están imponiendo en cada vez más países, están afectando tanto a empleados como a empleadores, con la amenaza de una pérdida importante de empresas y plazas de trabajos. Las escuelas y universidades están cerrando sus puertas temporalmente. Las actividades científicas, culturales, religiosas, deportivas y de esparcimiento están siendo suspendidas o postpuestas. En resumen, la rutina diaria está

siendo interrumpida como no se pudo haber sospechado hace tres escasos meses.

El impacto económico del COVID-19 ya ha ocasionado daños importantes a la economía global, siendo responsable de una importante baja en los mercados de valores del mundo, con amenazas de causar una recesión. La pandemia ha causado pérdidas significativas en varios sectores económicos alrededor del mundo, así como de una interrupción en la cadena de suministro de muchos bienes y servicios cuyas consecuencias veremos en el futuro. Se están cerrando fronteras aéreas, marítimas y terrestres en todo el mundo, para tratar de prevenir la entrada de personas infectadas con el virus. En fin, esta pandemia ha demostrado la fragilidad de un mundo altamente interconectado e interdependiente.

La pandemia de COVID-19 pudiera resultar en un antes y un después, quizás comparable con algunos de los efectos de la pandemia de Gripe Española de 1918-1919. Guardando las diferencias, también se podrían encontrar similitudes y lecciones con la mucho más severa Peste Negra que asoló a Eurasia entre 1347 y 1351.

Consideraciones finales

La pandemia de COVID-19 apenas se está iniciando y probablemente lo peor está por venir. Aunque debemos esperar lo mejor, tenemos la obligación de prepararnos para lo peor. Lo que hace necesario responder con energía a la epidemia del COVID-19 no es tanto lo que sabemos sobre ella, sino lo que no sabemos.

Ya el COVID-19 ha entrado con fuerza en Venezuela, y es necesario actuar con inteligencia y firmeza, para tratar de contener su avance y mitigar sus múltiples consecuencias, sobre todo en las poblaciones más vulnerables y necesitadas.

REFERENCIAS

1. Esparza J. Epidemias y pandemias virales emergentes: ¿Cuál será la próxima? *Invest Clin*. 2016;37:231-235.
2. Esparza J. Viral Epidemics in Latin America from the Sixteenth to the Nineteenth centuries and the early days of virology in the region. En: Ludert JE, Pujol FH, Arbiza J, editores. *Human Virology in Latin America: From biology to control*. Springer International Publishing AG. 2017:3-16.
3. Kieny MP, Esparza J. Commentary: SARS and the Public Good. *SCRIP Magazine*. 2003;124:26-27.