

ENCUENTROS CON LA  
**CIENCIA**  
Del macrocosmos al microcosmos



Los contenidos de este libro se publican bajo la licencia  
**Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 3.0**  
de **Creative Commons**  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>)

**[www.encuentrosconlaciencia.es](http://www.encuentrosconlaciencia.es)**

# Virus emergentes: epidemias y pandemias en la Historia

Dra. Ana Grande Pérez, investigadora del Área de Genética. Universidad de Málaga

Es de conocimiento general que las enfermedades infecciosas las producen microorganismos perjudiciales, y en algún momento hemos relacionado dichas enfermedades con la presencia de bacterias, virus o incluso algún parásito. Pero ¿por qué a algunas de estas enfermedades se les califica como «emergentes»? Como su propio nombre indica, una enfermedad infecciosa emergente es aquella que hace su aparición por primera vez en una población. En términos generales, cualquier ser vivo puede ser víctima de una enfermedad infecciosa emergente. Entre las que afectan al hombre en particular, es de todos conocido el Síndrome Respiratorio Agudo y Severo (SRAS), detectado por vez primera en China en febrero de 2003 y que causó gran alarma mundial por su gravedad. A finales de ese mismo año había causado la muerte a 774 personas de las más de 8.000 afectadas en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pronto empezamos a escuchar en los medios de comunicación que esta enfermedad estaba causada por un virus desconocido, concretamente un tipo de *Coronavirus*, que nunca antes había afectado a la especie humana.

Es frecuente que a las enfermedades infecciosas se les califique de «reemergentes» refiriéndose bien a que una enfermedad reaparece en una zona concreta, revestida de una mayor gravedad a lo anteriormente conocido, o bien a que la zona geográfica que afecta es ahora más amplia. En este grupo se encuentran muchas de las enfermedades conocidas, y temidas, como la tuberculosis que afecta a un tercio de la población mundial, causada por el microbio *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, que puede hacerse resistente a medicamentos; la meningitis, que amenaza a muchos niños en África, ocasionada por

la bacteria *Neisseria meningitidis*; la malaria o paludismo, una enfermedad tropical producida por el parásito protozoo *Plasmodium falciparum*, transmitida por el mosquito de la malaria y responsable de 2 a 3 millones de muertes anuales; o la conocida «gripe del pollo», causada por un virus aviar muy parecido al virus de la gripe humana, y que en Asia fue la responsable del sacrificio de 150 millones de aves por la amenaza que supone para el hombre.

## Enfermedades infecciosas emergentes

Tuberculosis	Bacteria de la tuberculosis ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )
Malaria	Parásito protozoo <i>Plasmodium falciparum</i> , transmitida por el mosquito de la malaria ( <i>Anopheles</i> )
SIDA	Virus del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SRAS	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo

**Las enfermedades infecciosas emergentes** pueden agruparse en tres grandes grupos en función de los agentes infecciosos que las provocan. Pueden estar causadas por parásitos, como la malaria o paludismo, por bacterias como la tuberculosis resistente a medicamentos, o por virus como el SIDA o el SRAS.

A lo largo de la historia de la humanidad las enfermedades infecciosas han hecho su aparición con mayor o menor gravedad. Conocemos con el nombre de Peste Negra a la gran epidemia que, desde 1347 a 1350, azotó a casi todo el continente europeo. Se piensa que se trató de una epidemia de peste bubónica, ya que producía inflamación de los ganglios linfáticos. La epidemia provenía de Asia, probablemente de la India, y llegó a Europa como consecuencia de los contactos comerciales que las grandes potencias mercantiles de Italia sostenían con el próximo oriente. El descenso demográfico fue realmente terrorífico en algunas zonas: los cronistas de la época nos hablan de que llegó a desaparecer hasta un 90 por ciento de la población.

Durante la época colonial española, el virus de la viruela causó epidemias de gran impacto en los territorios de ultramar. Las poblaciones indígenas se encontraron con un virus desconocido y no estaban inmunológicamente preparadas para hacerle frente. Gracias a las campañas de vacunación, que comenzaron en 1800, hoy en día el planeta

está libre de esta enfermedad, que fue declarada erradicada del globo por la OMS el 9 de diciembre de 1979.

Todavía hoy muchos de nuestros mayores recuerdan los estragos de la pandemia de gripe que en 1918 causó cerca de 50 millones de muertos en todo el mundo, según estimaciones recientes. A esta pandemia se le bautizó como «gripe española», ya que España, por ser un país neutral durante la Primera Guerra Mundial, fue el primero que dio información acerca de la enfermedad a los medios de comunicación extranjeros.

### **¿Por qué emergen las enfermedades infecciosas?**

No cabe duda de que uno de los factores primordiales en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, por su capacidad de alterar la diversidad biológica, son las causas ambientales tales como el calentamiento del globo, la desaparición de la capa de ozono, la deforestación y el aumento de la polución de nuestras costas. El continuo estrés al que está sometido el medio ambiente hace que sea más susceptible a la invasión y proliferación de especies de animales oportunistas tales como roedores e insectos, o de microorganismos que se reproducen rápidamente colonizando nuevos ambientes. En ecosistemas estables, éstos se mantienen a raya por la acción de depredadores; así por ejemplo los reptiles, pájaros, arañas, etc., controlan las poblaciones de mosquitos ya que son la base de su alimentación. Pero si el ecosistema está degradado estas especies oportunistas ganan la batalla, trayendo consigo todas las enfermedades infecciosas de las que pueden ser portadoras, como sucede con la malaria, la fiebre amarilla, la encefalitis y el dengue, entre otras.

Varios aspectos del cambio global tienden a disminuir el número de depredadores de una manera muy desproporcionada. Así, la fragmentación de zonas salvajes, como ha ocurrido en muchas selvas, ha hecho desaparecer el hábitat de los grandes depredadores. Por otro lado, la aplicación de monocultivos en agricultura y acuicultura ha reducido la diversidad genética y de las especies, favoreciendo la susceptibilidad a las infecciones y a la invasión de especies exóticas. De

la misma manera actúan el uso excesivo de químicos tóxicos como los pesticidas, que dañan a los pájaros y a los insectos beneficiosos, el exceso de radiación ultravioleta y el cambio climático.

Los factores meteorológicos también juegan un papel importante desde el momento en que el clima determina las áreas en las que pueden darse determinadas enfermedades y el momento de la aparición de las mismas. En los trópicos la lluvia es el factor limitante, mientras que en las zonas altas los parámetros clave son tanto la temperatura como las precipitaciones. El cambio climático parece ser la causa de la aparición de malaria y fiebre dengue en lugares de África, Asia y Latinoamérica a altitudes superiores a las que se venía observando con anterioridad.

Por otro lado la aparición de enfermedades transmitidas por animales -también llamados «vectores»- está influenciada por una serie de factores, no sólo ambientales sino también sociales y biológicos. El crecimiento demográfico de las ciudades en zonas pobres con condiciones sanitarias deficientes y las desigualdades sociales han sido la causa de la reemergencia de la fiebre de dengue, producida por el virus dengue en Latinoamérica, que es transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*.

Los desastres naturales tales como inundaciones, tormentas, sequías e incendios, además de ser devastadores para la agricultura y la salud, son factores que favorecen la aparición de enfermedades infecciosas. Las inundaciones diseminan bacterias, virus y contaminantes químicos e impulsan el crecimiento de hongos e insectos. Las sequías prolongadas interrumpidas por lluvias torrenciales, además de erosionar, favorecen la multiplicación de poblaciones de insectos y roedores. Estos últimos son portadores de un gran número de virus y bacterias que, transmitidas al hombre, pueden causar enfermedades graves como las fiebres hemorrágicas de Argentina y de África provocadas por arenavirus, o síndromes pulmonares causados por los hantavirus que han resurgido en EEUU y ciertas naciones Europeas, en concreto en la antigua Yugoslavia.

El hombre con sus movimientos migratorios también es responsable de la aparición de enfermedades, contribuyendo a la diseminación

de virus y bacterias por todo el mundo. La historia de la humanidad está repleta de ejemplos de enfermedades llevadas por los colonizadores de nuevas tierras y, por supuesto, también traídas consigo en su regreso a casa, como sucedió con la viruela, gripe y tuberculosis en la colonización del Nuevo Mundo. Quizás la gran diferencia con respecto a la antigüedad sea la gran celeridad con que hoy en día pueden expandirse las epidemias, en gran medida favorecida por los medios de transporte actuales. El virus del SRAS es un claro ejemplo de lo rápido que puede viajar un virus, puesto que al poco tiempo de haber hecho su aparición en China se detectaron casos de la enfermedad en los cinco continentes, de tal manera que se ha considerado que el principal medio de transmisión de este virus fue el transporte aéreo.

Por último, pero no menos importante, hay otros factores clave en la aparición de enfermedades en los que están implicados los propios microorganismos patógenos, es decir, su potencial para causar enfermedades radica en su capacidad de evolucionar y colonizar nuevos ambientes. ¿Por qué evolucionan los virus y las bacterias? ¿Qué hace que sean más patógenos? Para poder responder a estas preguntas debemos profundizar un poco en la biología de los microorganismos. Dada la gran simplicidad de los virus los emplearemos como modelo para abordar este aspecto que tiene consecuencias tan importantes para la salud humana y animal. Nos centraremos en los virus cuyos genes están hechos de una de las dos formas de ácido nucleico: el ARN o ácido ribonucleico. La otra forma, el ADN o ácido desoxirribonucleico, es el ácido nucleico del que están compuestos los genes de todos los seres vivos de este planeta, si no consideramos a los virus como tales. Los virus ARN son el grupo de parásitos más amplio de la naturaleza y son los causantes de enfermedades tan temidas como la polio, el SIDA y las fiebres hemorrágicas, entre muchas otras.

## ¿Qué es un virus?

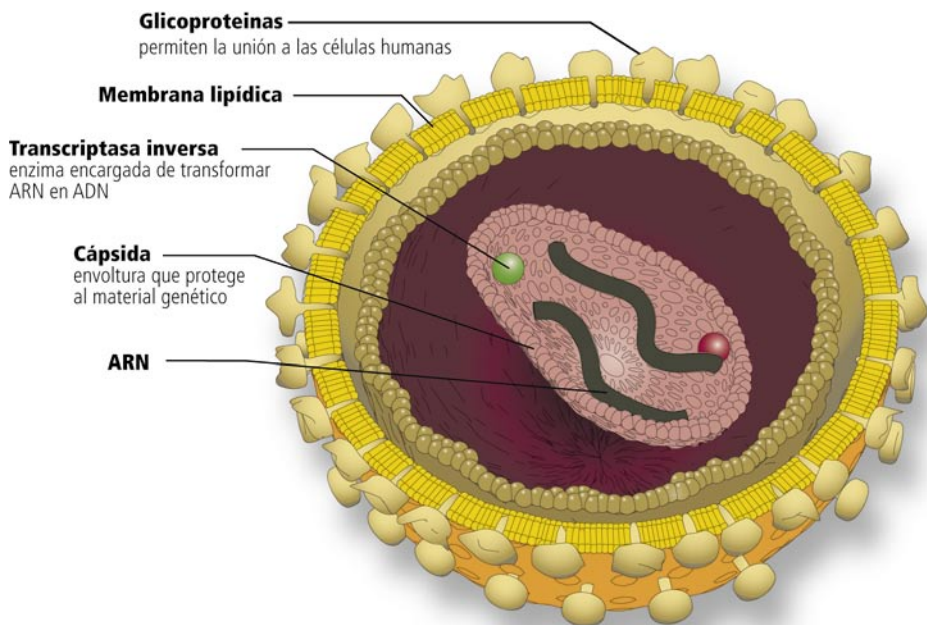
Un virus es un parásito infeccioso intracelular obligado de todas las formas celulares de vida: animales, plantas, bacterias, protozoos y hongos. Es decir, por sí solo un virus es incapaz de reproducirse; para

dar lugar a nuevos virus similares a él debe entrar en una célula y aprovechar todos los recursos de la misma para su beneficio, en perjuicio de la célula que infecta.

Loeffler, discípulo de Robert Koch -quienes junto con Louis Pasteur fundaron el campo de la microbiología-, y Frosch aislaron el primer virus animal en 1898, el virus de la fiebre aftosa. Esto fue posible gracias que pudo ser filtrado a través del filtro Pasteur-Chamberland, que se estaba empleando para retener bacterias y de esta manera calcular sus tamaños. En 1899, empleando el mismo filtro, Ivanovski en Rusia y Beijerinck en Holanda, separadamente, demostraron que un material que producía una enfermedad en la planta del tabaco era filtrado sin perder su capacidad infecciosa. Estas investigaciones llevaron al descubrimiento del virus del mosaico del tabaco. Este mismo virus fue el primero en ser purificado y cristalizado en 1935 por Stanley. Curiosamente en aquel momento se pensaba que los virus no eran más que unas estructuras formadas por proteínas.

A pesar del daño que los virus pueden llegar a causar en los organismos que infectan, en sí mismos son increíblemente sencillos, ya que en el caso más simple están compuestos solamente por una envoltura de proteínas rodeando al material genético. En dicha cubierta, llamada también cápsida viral, se encuentran dispuestas las proteínas responsables de anclarse a los receptores celulares, unas proteínas de la superficie de las células que deben ser reconocidas para que el virus pueda entrar en ellas. El material genético del virus se encuentra en el interior de la cápsida, y puede ser ADN (el mismo material genético del que estamos hechos nosotros) o ARN (como en el caso del virus del SIDA y del virus SRAS entre muchos otros). Algunos virus llevan además una cubierta externa de origen graso que suelen tomar de las membranas de las células que infectan.

Los virus son mucho más sencillos que la más pequeña de las bacterias, pero no son los más agentes biológicos más simples. Son más complejos que, por ejemplo, los viroides, otros agentes infecciosos compuestos por una sola molécula pequeña de ARN y que afectan a plantas de gran importancia para la economía. Más sencillos son todavía los priones, que son los agentes infecciosos más pequeños co-



**El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** causante del SIDA es un ejemplo de un virus cuyo material genético es ARN y gracias a ello capaz de evolucionar muy rápidamente. Así, es capaz de evadir la respuesta inmune de la persona que infecta y por la misma razón escapar a los tratamientos antivirales.

nocidos y que parecen ser moléculas sencillas de proteína, causantes de la encefalitis espongiforme bovina, popularmente conocida como enfermedad de las «vacas locas».

Una característica de los virus es la asombrosa capacidad de producir un número muy elevado de descendientes en poco tiempo. Se ha calculado para determinados virus que en tan sólo diez horas una célula infectada por una sola partícula viral puede llegar a liberar unos 100.000 virus descendientes. Si tenemos en cuenta la totalidad de células que puedan estar infectadas en un organismo, el número total de virus producido puede alcanzar el billón ( $10^{12}$ ) de partículas. Por ejemplo, se ha calculado que en la sangre de una persona infectada con el virus de la hepatitis B hay más de cien mil millones ( $10^{11}$ ) de partículas de dicho virus.



## ¿A quién afectan las enfermedades emergentes virales?

Normalmente solemos recibir información acerca de las enfermedades virales emergentes sobre todo a partir de los medios de comunicación, y la atención suele estar centrada en las que afectan al hombre. Sin embargo, hay que recordar que los virus pueden infectar tanto al hombre como a los animales, plantas y bacterias. En éste último caso se les conoce como bacteriófagos o simplemente fagos. Si el virus infecta preferentemente a humanos, la enfermedad que les provoca se denomina antroponótica, mientras que si el hospedador es un animal hablaríamos de zoonosis. Una conocida zoonosis es la infección por el virus de la fiebre aftosa, que afecta a animales de pezuña hendida (cerdos, ovejas y vacas) y que tantas pérdidas económicas ha ocasionado en Europa, en particular en el Reino Unido en el año 2001. También se aplica este término al caso en que accidentalmente el virus que se encuentra en un animal, ya sea causándole enfermedad o no, pase del animal al hombre. Un ejemplo es el de la fiebre hemorrágica causada por el filovirus Ébola, que se piensa surgió de un contacto entre un animal, hasta ahora sin determinar, que era portador del virus y el hombre. Recientes investigaciones sugieren que los murciélagos son los reservorios de este virus, aunque no se descarta que éstos actúen simplemente como vectores de transmisión.

El tráfico de virus entre animales y personas puede realizarse directa o indirectamente. Directamente, como la gripe aviar, en que el ave infectada entra en contacto con la persona y le transmite el virus; o indirectamente, como en el caso de la encefalitis transmitida por garrapatas. De manera similar, las garrapatas con su picadura son las encargadas de inocular al hombre el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo extendida por África, Asia y Europa oriental, que suele infectar mamíferos pequeños y pájaros.

En animales, el ganado bovino y ovino se ve afectado por la enfermedad de la lengua azul causada por orbivirus, en que los mosquitos son los vectores de transmisión. Para que exista transmisión entre personas, como por ejemplo ocurre con el virus Ébola, el virus del SIDA o el virus de la hepatitis C, es necesario el contacto directo entre personas. Por el contrario, en otros casos han de existir necesariamente vectores o vehículos de transmisión, que suelen ser insectos, en los que

el virus puede o no multiplicarse pero al que generalmente no causan enfermedades. Es el caso de los mosquitos transmisores del virus de la fiebre dengue que afecta exclusivamente a humanos.

## **¿Qué hace que un virus pueda evolucionar y causar una enfermedad emergente?**

El hecho de que casi todos los virus conocidos que causan enfermedades infecciosas emergentes tengan como material genético ARN es la clave para comprender la razón por la que pueden producir este tipo de enfermedades.

Como se ha mencionado anteriormente, los virus pueden tener como material genético (o genoma) ADN o ARN, formando una o varias moléculas. Los genomas virales suelen ser bastante pequeños y, por tanto, tienen pocos genes virales. Para hacernos una idea, en el virus de la gripe hay once genes, mientras que el genoma humano contiene más de treinta mil genes. En estos genes va escrita toda la información necesaria para completar un ciclo biológico, es decir, dar lugar a las nuevas proteínas y ARN que formarán parte de sus virus descendientes. Por tanto, cuando un virus infecta una célula debe copiar este genoma en múltiples réplicas, y éstas se empaquetarán en el interior de cada uno de los virus de la progenie.

¿Cómo se copia el genoma de un virus? El copiado se realiza por medio de unas proteínas especializadas, llamadas polimerasas. En algunos casos éstas son proteínas de origen celular "secuestradas" por los virus para sintetizar copias de sí mismos. Sin embargo, por regla general los virus ARN suelen llevar consigo sus propias polimerasas. Un caso excepcional es el de los retrovirus (como el virus del SIDA), que a pesar de ser virus de ARN, al infectar las células realizan primero una copia de ADN por medio de una proteína muy especial, la transcriptasa inversa. Lo que marca la diferencia entre los organismos basados en el ARN y ADN es la presencia, en mayor proporción, de fallos o errores en las nuevas copias de ARN. Dichos errores o mutaciones sobrevienen a la copia hija cuando la polimerasa está realizando dicha réplica. Mientras que la polimerasas de ADN son capaces de corregir

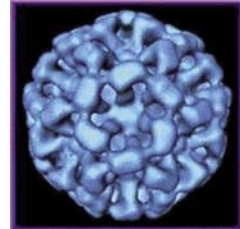
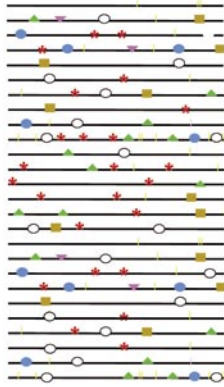
los errores que cometen, las polimerasas de ARN, así como las transcriptasas inversas, especializadas en copiar el ARN, de vez en cuando cometen errores que no son capaces de corregir. En el caso de los virus cuyo material genético es ARN se ha calculado que, por término medio, uno de cada diez mil nucleótidos copiados es erróneo, y además dicho error es permanente, es decir se hereda. Dicho número es realmente elevado si tenemos en cuenta que, para los organismos cuyo material genético es ADN, la cantidad de errores cometidos es menor que uno de cada diez millones de nucleótidos.

Si sumamos la presencia de errores frecuentes a la gran cantidad de copias que de un sólo genoma de ARN viral se generan durante una infección, el resultado será la presencia de millones de copias similares, pero no idénticas, de ARN. Es decir, se crean millones de moléculas de ARN mutantes (con mutaciones) que procedían del material genómico original de un virus. A este grupo de mutantes virales se le ha llamado cuasiespecie. Cuando se habla de una especie, por ejemplo la humana, pensamos en un conjunto de individuos con características comunes que los separa de otro grupo o especie, pero en el que cada individuo es ligeramente diferente al otro. De la misma manera, al referirnos a un determinado virus de ARN que está infectando a un ser vivo no estamos hablando de una sola partícula de virus, sino a un conjunto de partículas de virus. Cada uno de éstos presentan en su interior una molécula de ARN (o varias según el tipo de virus, el del SIDA lleva dos) y dicha molécula es diferente en su secuencia de nucleótidos a la molécula que está dentro de otra partícula viral del mismo conjunto.

El hecho de que los virus ARN sean cuasiespecies es la causa de que un virus pueda adaptarse a cambios drásticos del ambiente en el que se encuentra. Por ejemplo, el virus de «la gripe del pollo» o gripe aviar puede estar infectando un ave, pero si se produjera un contacto estrecho entre el animal y una persona, existe una cierta probabilidad de que éste fuese capaz de cruzar la barrera entre especies y «saltar» a la especie humana. Esto se debe a que, en esa cuasiespecie del virus de la gripe que está infectando al pollo, alguna de las variantes de virus que componen el conjunto cuenta con las características necesarias para poder «entrar» y dar descendencia en las células humanas. El virus, al

## Los virus RNA son cuasiespecies

ESPECTRO DE  
MUTANTES



**Las cuasiespecies de virus ARN son conjuntos de genomas virales (líneas negras) estrechamente relacionados entre sí pero diferentes.** Las diferencias se deben fundamentalmente a la presencia de mutaciones (símbolos de colores en la figura) sobre cada uno de esos genomas y que han aparecido al azar en el proceso de multiplicación del virus. Cada uno de estos genomas es empaquetado en una partícula viral y el conjunto de todas ellas es lo que llamamos genéricamente virus. Cada virus tiene unas características concretas que lo diferencian de otros virus, tanto morfológicamente como en su comportamiento respecto a las células que infectan.

infectar otra especie diferente, podría causarle una enfermedad más o menos benigna, en nuestro ejemplo, si nos contagiáramos con el virus de la gripe aviar podría provocarnos una gripe con síntomas similares a los de la gripe humana que nos es tan familiar. No obstante, existe la posibilidad de que la variante de virus que nos infecte sea mucho más patogénica para el hombre y cause una enfermedad más grave, que comprometa seriamente nuestra salud. Algo similar ocurrió con la temida «gripe española» antes mencionada. Sin embargo, la frecuencia con que dicha variante del virus de la gripe aviar está presente en un ave infectada, así como la probabilidad de que ésta entre en contacto con el hombre para dar el «salto», es extraordinariamente baja. De hecho, los saltos de especie de dicho virus han sucedido muy excepcionalmente en las poblaciones asiáticas, en las que se da un contacto muy estrecho entre las personas y las aves de corral. Además, aunque los virus que saltaron a la especie humana desde el ave fueron capaces de producir una infección en las personas, éstos no resultaron conta-

giosos, es decir, no hubo transmisión de persona a persona, necesaria para que esta infección pudiera alcanzar niveles epidémicos.

Por tanto, la presencia de múltiples variantes virales en las cuasiespecies les confiere un gran potencial de adaptación a nuevos ambientes. Una consecuencia derivada de la capacidad de variación de los virus ARN es que pueden superar las barreras que se le imponen durante las infecciones. Prácticamente todo los virus ARN que se tratan con medicamentos antivirales han desarrollado resistencia a los mismos y lo mismo sucede cuando el virus es atacado por el sistema inmune que está luchando contra la infección. Es un pulso en el que el virus lleva cierta ventaja, pues se replica muy rápido produciendo en cada copia una nueva variante que puede ser resistente al antiviral o a los anticuerpos. Por ello, las enfermedades que provocan son tan difíciles de combatir, siendo unos de los casos más claros el del virus del SIDA. Del tratamiento inicial con el análogo de nucleósido AZT de esta enfermedad se ha pasado a la terapia de combinación, empleando distintos fármacos con varias dianas de actuación. Se ha estudiado con detalle y se sabe que el virus de la inmunodeficiencia humana se vuelve «inmune» a los tratamientos gracias a la aparición de mutaciones en su genoma que le confieren la resistencia a los antivirales.

Otra consecuencia de dicha estructura poblacional de los virus, ya contemplada para el caso de la gripe aviar, son los cambios de hospedador a los que se debe la aparición de virus emergentes en humanos, el virus de Ébola, los hantavirus, el SIDA o el SRAS entre otros ejemplos. Además, también les permite una gran variación antigénica, eludiendo así la acción de las vacunas (gripe) e impidiendo el desarrollo de vacunas efectivas (SIDA, hepatitis C). En este sentido, la aparición

### **Pandemias de gripe en el siglo XX**

**1918-19, "Gripe española"** [A (H1N1)] 50 millones de muertos en todo el mundo. En España 150.000 muertos oficiales. A (H1N1) circulan todavía tras su aparición en los '70.

**1957-58, "Gripe asiática"** [A (H2N2)] 70,000 muertes en EEUU. China 1957.

**1968-69, "Gripe de Hong Kong"** [A (H3N2)]. Todavía circulan.

de cepas altamente virulentas del virus de la gripe, asociadas con las pandemias del siglo XX, como las de la gripe española de 1918, la gripe asiática de 1957 o la gripe de Hong Kong de 1968, es otra consecuencia derivada de que los virus ARN sean cuasiespecies.

Por tanto, la cuasiespecie viral como tal es el conjunto de variantes virales capaces de adaptarse a ambientes en continuo cambio y que, junto con factores ambientales, ecológicos y sociales, es responsable de la emergencia de enfermedades virales. En nuestras manos está seguir invirtiendo en la investigación de la biología de los virus y así tener la capacidad de respuesta necesaria, y de prevención, en la lucha contra estos agentes. De este modo paliaremos, que no evitaremos, que las posibles nuevas enfermedades virales, que con toda seguridad surgirán en el futuro, sean tan devastadoras como la causada por el virus del SIDA, la peor pandemia en la historia de la humanidad, que ya hace más de 25 años estamos combatiendo.

## PARA SABER MÁS



Esteban Domingo. *Virus en evolución*. Eudema.

Ester Lázaro Lázaro, Cristina Escarmís Homs. *Virus emergentes: la amenaza oculta*. Sirius.

Manfred Eigen. Cuasiespecies víricas. *Investigación y ciencia*, N° 204, 1993, pags. 14-22

Michael B. A. Oldstone. *Virus, pestes e historia*. Editorial Fondo de Cultura Económica (FCE).