



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

“VIRUS ZOONÓTICOS: LA AMENAZA”

Silvia Lobato Parra

Junio de 2021

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

Título: ‘‘VIRUS ZOONÓTICOS: LA AMENAZA’’

Revisión bibliográfica

Departamento de Microbiología y Parasitología.

Junio de 2021

Estudiante: Silvia Lobato Parra

Tutora: Dra. Eloísa Pajuelo Domínguez

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
PALABRAS CLAVE.....	3
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGÍA	6
4. RESULTADOS.....	7
4.1 Zoonosis y organismos causantes	7
4.2 Virus causantes de zoonosis.....	7
4.2.1 Virus del Ébola.....	8
4.2.1.1 <i>Familia y estructura</i>	8
4.2.1.2 <i>Epidemiología</i>	8
4.2.1.3 <i>Medidas de prevención</i>	10
4.2.2 Coronavirus	10
4.2.2.1 <i>Familia y estructura</i>	10
4.2.2.2 <i>Epidemiología</i>	11
4.2.2.3 <i>Medidas de prevención</i>	13
4.2.3 Virus del Zika.....	15
4.2.3.1 <i>Familia y estructura</i>	15
4.2.3.2 <i>Epidemiología</i>	16
4.2.3.3 <i>Medidas de prevención</i>	18
4.2.4 Virus del Nilo Occidental.....	19
4.2.4.1 <i>Familia y estructura</i>	19
4.2.4.2 <i>Epidemiología</i>	20
4.2.4.3 <i>Medidas de prevención</i>	21
4.2.5 Influenza virus.....	21
4.2.5.1 <i>Familia y estructura</i>	21
4.2.5.2 <i>Epidemiología</i>	22
4.2.5.3 <i>Medidas de prevención</i>	23
4.2.6 Virus de la rabia	24
4.2.6.1 <i>Familia y estructura</i>	24
4.2.6.2 <i>Epidemiología</i>	25
4.2.6.3 <i>Medidas de prevención</i>	26
4.3 PERSPECTIVAS FUTURAS	26
5. CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Las zoonosis son enfermedades infecciosas transmisibles naturalmente desde animales vertebrados al ser humano y pueden ser de muchos tipos según el microorganismo causante; ya sean hongos, priones, protozoos, virus, bacterias, etc. A causa de la gran interacción animal-hombre, destrucción de hábitats, cambio climático, invasión humana, la actividad comercial, y movilización de personas y animales, hoy en día las enfermedades zoonóticas están ampliamente diseminadas entre el ser humano.

En concreto, las zoonosis víricas son las que más preocupan a la comunidad científica, no solo por las consecuencias sanitarias sino también las socioeconómicas, como la actual crisis debida al COVID-19. Los objetivos del trabajo están enfocados a describir las zoonosis víricas de mayor relevancia e impacto en las últimas décadas por causar epidemias o pandemias, así como los reservorios y vías de transmisión de las mismas.

El Ébola es una zoonosis que ha arrasado con la vida de numerosos africanos, sobre todo en la epidemia de 2014-2016, pero que hoy en día cuenta con una vacuna recombinante que está salvando multitud de vidas. Dentro de la familia coronavirus, aunque hay distintas variantes, es destacable el SARS-CoV-2 por ser causante de la actual pandemia, en la que, a pesar del escaso arsenal terapéutico, la vacunación está siendo la herramienta clave a la hora de sobrellevar la pandemia. Por otro lado, existen otros virus zoonóticos que son transmitidos por vectores, como por ejemplo el virus del Zika y el virus del Nilo Occidental, siendo el primero de ellos causante de teratogenia o muerte fetal. Igual de relevantes son los Influenza virus, causantes de epidemias y pandemias tales como “La gripe española” de 1918 o la pandemia a causa del virus influenza A (H1N1) de 2009. Sin olvidar lo ampliamente distribuido que está el virus de la rabia, aunque gracias a la existencia de vacunas para cánidos y a las inmunoglobulinas en casos de post-infección, la situación está controlada actualmente.

Finalmente, el trabajo revisa las perspectivas futuras respecto a la aparición de nuevas zoonosis y las recomendaciones de organismos internacionales para minimizar su incidencia, tales como la creación de un Consejo Intergubernamental de Salud, institucionalizar el concepto One Health, reducir las actividades humanas o un mayor compromiso con la destrucción de hábitats y el cambio climático.

ABSTRACT

Zoonoses are infectious diseases that are naturally transmissible from vertebrate animals to humans and can be of many types depending on the causative micro-organism; fungi, prions, protozoa, viruses, bacteria, etc. Nowadays zoonotic diseases are widely spread among humans due to extensive animal-human interaction, habitat destruction, climate change, human encroachment, commercial activity, and movement of people.

In particular, viral zoonoses are of greatest concern to the scientific community, not only because of their health consequences but also because of their socio-economic consequences, such as the current crisis due to COVID-19. The objectives of the work are focused on describing the viral zoonoses of greatest relevance and impact in recent decades for causing epidemics or pandemics, as well as their reservoirs and transmission routes.

Ebola is a zoonosis that has devastated the lives of many Africans, especially in the 2014-2016 epidemic, but which today has a recombinant vaccine that is saving many lives. Within the coronavirus family, although there are different variants, SARS-CoV-2 stands out as the cause of the current pandemic, in which, despite the scarce therapeutic arsenal, vaccination is being the key tool in overcoming the pandemic. On the other hand, there are other zoonotic viruses that are transmitted by vectors, such as Zika virus and West Nile virus, the former causing teratogenic or foetal death. Equally relevant are influenza viruses, which have caused epidemics and pandemics such as the "Spanish flu" of 1918 or the pandemic caused by the influenza A (H1N1) virus in 2009. Not forgetting how widely distributed the rabies virus is, although thanks to the existence of vaccines for canids and immunoglobulins in post-infection cases, the situation is now under control.

Finally, the paper reviews the future outlook for the emergence of new zoonoses and the recommendations of international bodies to minimise their incidence, such as the creation of an Intergovernmental Health Council, institutionalising the One Health concept, reducing human activities or a greater commitment to habitat destruction and climate change.

PALABRAS CLAVE

“Reservoirs”, “human health”, “zoonotic disease”, “zoonotic host”, “Ebola disease”, “emerging disease”, “WHO zoonotic”, “coronavirus treatment”, “SARS-CoV”, “zika virus”, “zika symptoms”, “zika vectors”, “ebola virus”, “West Nile virus”, “West Nile epidemiology”, “zoonotic prevention”, “flavivirus prevention”, “avian influenza”, “H5N1”, “H1N1”, “rabies virus”, “rabies vaccine”, “SARS-CoV-2 vaccine”.

1. INTRODUCCIÓN

Las zoonosis son enfermedades infecciosas que se pueden transmitir de forma natural desde humanos hasta un reservorio animal y viceversa. Existen datos que demuestran que al menos el 75 % de las infecciones emergentes se originan en los animales salvajes y son, por tanto, zoonosis (EClinicalMedicine, 2020; Wang and Crameri, 2014).

Pueden ser causadas por una amplia gama de patógenos, ya sean parásitos, hongos, virus, protozoos, bacterias o priones (Wang and Crameri, 2014). Como ejemplos de zoonosis bacterianas tenemos el ántrax (causado por *Bacillus anthracis*), el tifus epidémico (por *Rickettsia prowazekii*) o la tularemia (por *Francisella tularensis*). En el caso de zoonosis parasitarias, se plantean como ejemplo la criptosporidiosis (por *Cryptosporidium parvum*) o la triquinosis (por *Trichinella* spp.) y si se habla de zoonosis fúngicas; la aspergilosis (por *Aspergillus* spp.) o la histoplasmosis (por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*). Sin embargo, como ejemplo de zoonosis protozoarias destaca la toxoplasmosis (por *Toxoplasma gondii*), la enfermedad de Chagas (por *Trypanosoma cruzi*) o la leishmaniasis (por *Leishmania infantum*) (Rahman et al., 2020).

A pesar de la gran diversidad de organismos causantes de zoonosis, en el presente trabajo se abarcarán las zoonosis víricas. En concreto, aquellas zoonosis que han tenido consecuencias devastadoras para la población debido a haber causado epidemias y pandemias, particularmente durante los últimos años. En referencia a la transmisión de estos virus, existe la posibilidad de producirse de forma directa desde el reservorio animal hasta el ser humano (por ejemplo, por manipulación de su tejido o mordedura), o bien a través del agua o medio ambiente. Otras veces, la transmisión ocurre mediante huéspedes intermediarios o artrópodos vectores (mosquito, garrapata, chinche...) (Mandl et al., 2015). Los mosquitos suelen ser los vectores más comunes; como ejemplo de zoonosis vírica causada por mosquito están la encefalitis japonesa y la fiebre del Valle del Rift. Por otro lado, también es viable otro tipo de propagación de forma indirecta en la que el hombre ingiere agua o alimentos contaminados. Esta última

forma de transmisión se dio, por ejemplo, en un brote de infección por el virus de la hepatitis E, por ingerir carne de ciervo (Åsjö and Kruse, 2006).

Sea cual sea la vía de transmisión, las zoonosis víricas son una verdadera amenaza para todos, debido a la multiplicidad de hospedadores. Existen multitud de virus causantes, como por ejemplo; El virus de la rabia, el virus Marburg y Ébola, el virus Chikunguya, el virus del Dengue, el virus del Zika, Influenza virus, SARS y MERS coronavirus, Hantavirus, Virus del Nilo, etc (Rahman et al., 2020). Muchos de los cuales suponen una gran preocupación para la comunidad científica, en gran medida debido a los saltos entre especies. Aquellos que ocasionan infecciones leves o superfluas en los reservorios animales, pueden llegar a ser mortales en el huésped humano, suponiendo esto una gran amenaza para la salud de la población (Mandl et al., 2015).

En salud pública, es de vital importancia el papel de la OMS para minimizar el posible impacto de los brotes epidémicos en la población. Es por esto que la Organización Mundial de la Salud, trabaja junto con otras organizaciones, como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) para tratar de detener la propagación de enfermedades zoonóticas, detectándolas, tratando de crear una adecuada red de vigilancia y control de las mismas (Meslin et al., 2000). Es fundamental que ante la aparición de brotes epidémicos o pandemias se pongan en funcionamiento medidas reactivas y no solo preventivas, para así evitar grandes pérdidas económicas y actuaciones ineficaces para la salud de la población (Walker et al., 2018).

Esta preocupación no solo concierne a la comunidad científica, ya que también tiene consecuencias devastadoras tanto sociales como económicas. A lo largo de los años, Reino Unido ha invertido más de 3.000 millones de libras en controlar la encefalopatía espongiforme bovina. En Asia, la gripe aviaria en 2004-2009 supuso unos gastos de 20.000 millones de dólares. Sin olvidar la actual crisis económica mundial causada por el SARS-COV-2. Es por ello clave la reorganización de los recursos económicos en estas situaciones de emergencia, sobre todo cuando la población afectada es más débil económicamente (Meslin et al., 2000; Recht et al., 2020).

El cambio climático, la creación de nuevas presas, la deforestación, reforestación, contaminación, la urbanización, destrucción de hábitats naturales, expansión de la población o incluso la modificación de los métodos de riego en el medio rural, están dentro de las principales causas de la aparición de nuevas zoonosis víricas, pudiendo llegar a modificar los ciclos ecológicos de estos virus, al generar distintos tipos de mosquito vector. Un ejemplo sería el surgimiento de la fiebre amarilla, como resultado de la entrada del hombre en la selva centro-

americana. Las epidemias y pandemias son productos inesperados de una sucesión de cambios, ya sean ecológicos o climáticos (Åsjö and Kruse, 2006; Kallio-Kokko et al., 2005).

En referencia a la mortalidad, la rabia ha estado en cabeza durante muchos años, como una de las principales causas de muerte, siendo las cifras de 40.000-60.000 muertes al año. La fiebre amarilla causa unas 30.000 muertes al año y la encefalitis japonesa unas 10.000. En referencia al Ébola, es una zoonosis que ha causado brotes epidémicos recurrentes desde 1976, en su gran mayoría localizados en África occidental y que tiene una tasa de mortalidad superior al 50 % (Meslin et al., 2000). Sin olvidar el alto impacto del SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia. En concreto, España, donde aún no hay cifras que revelen inmunidad colectiva, ha sido y es uno de los países europeos más afectados por este virus zoonótico (Pollán et al., 2020).

Para dar una idea de la relevancia de los estudios científicos sobre virus zoonóticos se ha hecho una búsqueda y se han computado los resultados en los últimos veinte años. La evolución de estos estudios (según datos de Pubmed) se muestran en la figura 1.

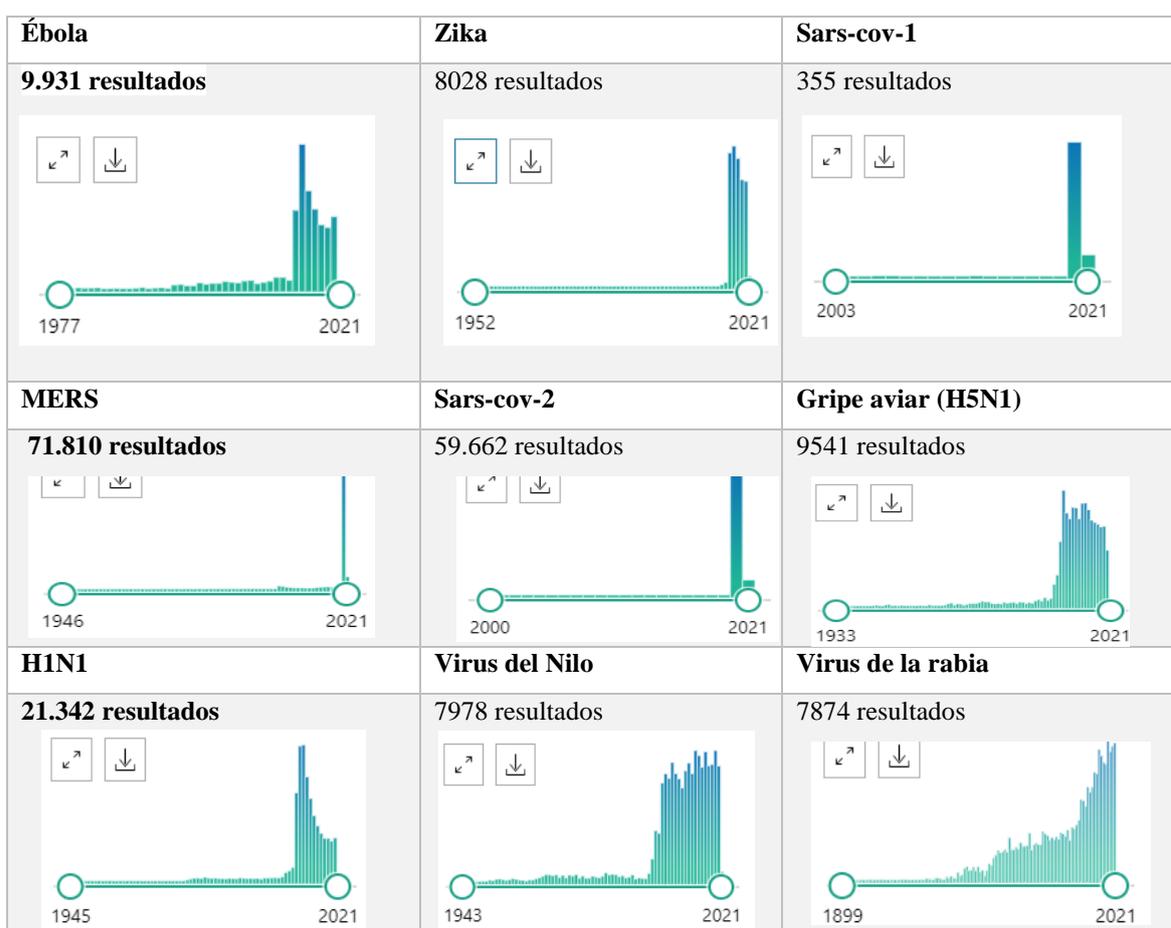


Figura 1. Evolución del número de publicaciones de cada una de las zoonosis víricas revisadas en este trabajo (Elaboración propia, basada en la base de datos pubmed).

Estos datos demuestran la relevancia del tema a tratar y la actualidad del mismo, por lo que los objetivos son los siguientes:

2. OBJETIVOS

El objetivo es la realización de una revisión bibliográfica sobre las principales zoonosis víricas que azotan la población. Se ha elegido este tema debido a su gran repercusión en la población, tanto en la salud, como en la economía. Debido a la gran multitud de virus causantes de zoonosis, se revisarán sobre todo aquellos virus zoonóticos causantes de epidemias y pandemias que más han perjudicado y que más interés producen.

En este trabajo se abordará los siguientes objetivos:

- La descripción de zoonosis, algunos microorganismos causantes así como reservorios y vías de transmisión.
- Conocer por qué son una gran amenaza para la población.
- Poner en conocimiento las principales zoonosis víricas de las dos últimas décadas.
- Estudio en profundidad de aquellos virus causantes de zoonosis que más preocupan a la comunidad, debido a haber provocado epidemias y pandemias. Se describirán sus familias, sus estructuras y también la epidemiología.
- Conocer medidas profilácticas establecidas para el control de estas zoonosis víricas.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este artículo de revisión bibliográfica se ha consultado la siguiente base de datos: Pubmed. Además de información obtenida de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para la búsqueda se han utilizado las siguientes palabras clave: "Reservoirs", "human health", "zoonotic disease", "zoonotic host", "Ebola disease", "emerging disease", "WHO zoonotic", "coronavirus treatment", "SARS-CoV", "zika virus", "zika symptoms", "zika vectors", "ebola virus", "West Nile virus", "West Nile epidemiology", "zoonotic prevention", "flavivirus prevention", "avian influenza", "H5N1", "H1N1", "rabies virus", "rabies vaccine", etc.

En referencia a los criterios de selección, se han preferido artículos en inglés y sobre todo aquellos publicados en los últimos 5 años, aunque también se han seleccionado algunos de años anteriores por la calidad de la información aportada.

4. RESULTADOS

4.1 Zoonosis y organismos causantes

El 75 % de las enfermedades emergentes son zoonosis, es decir, es viable su transmisión por múltiples vías entre animales y seres humanos. Multitud de microorganismos son zoonóticos (Tabla 1) y multitud de animales pueden albergar y mantener la viabilidad de estos microorganismos patógenos, destacando sobre todo el grupo de los mamíferos y tras él, las aves. (Recht et al., 2020).

Tabla 1. Distintos tipos de zoonosis y algunos ejemplos de microorganismos causantes (Elaborado a partir de (Christou, 2011; Rahman et al., 2020).

Zoonosis bacterianas	<i>Bacillus anthracis</i> (ántrax), <i>Yersinia pestis</i> (peste bubónica), <i>Leptospira interrogans</i> (Leptospirosis), <i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia), <i>Salmonella entérica</i> y <i>Salmonella bongor</i> (Salmonelosis), <i>Rickettsia prowazekii</i> (tifus epidémico), <i>Rickettsia rickettsii</i> (Fiebre de las montañas rocosas), <i>Chlamydia psittaci</i> (psitacosis), etc.
Zoonosis víricas	Virus de la rabia (rabia), Influenza virus A subtipo H5N1 (gripe aviar), Influenza virus A subtipo H1N1 (gripe porcina), Virus del Nilo Occidental (fiebre del Nilo Occidental), Virus del Dengue, Zika, Virus del Ébola, etc.
Zoonosis parasitarias	<i>Trichinella spp</i> (triquinosis), <i>Ancylostoma braziliense</i> (larva migrans cutánea), <i>Cryptosporidium parvum</i> (criptosporidiosis), <i>Fasciola hepática</i> (fasciolosis), <i>Echinococcus granulosus</i> (Hidatosis), etc.
Zoonosis fúngicas	<i>Aspergillus spp</i> (Aspergilosis), <i>Histoplasma capsulatum var. capsulatum</i> (Histoplasmosis), <i>Blastomyces dermatitidis</i> (Blastomicosis), <i>Sporothrix schenckii</i> (Esporotricosis), etc.
Zoonosis protozoarias	<i>Toxoplasma gondii</i> (Toxoplasmosis), <i>Giardia lamblia</i> (Giardiasis), <i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas), <i>Leishmania infantum</i> (Leishmaniasis), <i>Trypanosoma brucei</i> (Tripanosomiasis), <i>Balantidium coli</i> (Balantidiasis), <i>Toxocara canis</i> y <i>Toxocara cati</i> (Toxocariasis), etc.
Zoonosis causada por priones	Encefalopatía espongiforme bovina

4.2 Virus causantes de zoonosis

La gran mayoría enfermedades infecciosas emergentes humanas que han azotado a la población en forma de pandemias, acontecidas en las últimas décadas, han sido zoonosis víricas, lo que supone una gran amenaza para la seguridad mundial. Esto, sumado al grado en el que se han visto perjudicadas la eficiencia en la producción de alimentos, junto con el desconocimiento de

los virus capaces de dar el salto de especie y el efecto en la economía, hace que la preocupación vaya cada vez más en aumento (Olival et al., 2017). Estos virus pueden incrementar de forma muy notable las tasas de mortalidad y son muy difíciles de erradicar en comparación con aquellos no zoonóticos por la multiplicidad de huéspedes, además ser capaces de transmitirse entre humanos sin presencia de reservorio y ser potenciales armas biológicas (Kallio-Kokko et al., 2005). Se revisarán uno a uno aquellos virus zoonóticos causantes de grandes epidemias a lo largo del siglo XXI.

4.2.1 Virus del Ébola

4.2.1.1 Familia y estructura

El género *Ebolavirus* y el género *Marburg* pertenecen a la familia *Filoviridae* (filovirus). El virus del Ébola, se considera uno de los más virulentos que afectan al ser humano y se detectó por primera vez en 1976, pero no fue hasta 2014-2016, cuando tuvo lugar el mayor brote epidémico desde su aparición. Existen 5 especies dentro del género *Ebolavirus*: *Bundinbugyo ebolavirus* (BDBV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Zaire ebolavirus* (EBOV) y *Tai Forest ebolavirus* (TAFV), siendo Zaire el de mayor tasa de mortalidad, y el principal causante de los brotes en humanos (Kolbach et al., 2015; Zawilińska and Kosz-Vnenchak, 2014).

En cuanto a su genoma, posee ARN monocatenario negativo, no segmentado de simetría helicoidal y su genoma codifica para 7 proteínas estructurales y varias no estructurales (Jacob et al., 2020). Las 7 proteínas estructurales son la nucleoproteína (N), la proteína 24 del virión (VP24), VP35, VP30, VP40, la glicoproteína (GP) y la ARN polimerasa dependiente de ARN. La afinidad del virus al hospedador, conocido como tropismo, lo determina la glicoproteína de la envoltura del virus GP, ya que permite la interacción con las células diana (Salata et al., 2019). Aunque puede infectar cualquier célula, su diana principal son los fagocitos mononucleares y células dendríticas, culminando la infección mayoritariamente en fallo multiorgánico y la muerte (Tell et al., 2020).

4.2.1.2 Epidemiología

El Ébola es una zoonosis, por lo que se transmite desde animales a humanos. En referencia a su reservorio natural, se cree que muy probablemente sean los murciélagos de la fruta, transmitiendo el virus a monos, gorilas, chimpancés o humanos. En cuanto a las vías de transmisión, las principales son el contacto directo con personas y animales infectados, contacto con utensilios contaminados, fluidos desprendidos por los infectados (saliva, orina, semen...), la vía sexual y se cree que es posible la transmisión por aerosoles, pero no hay pruebas concluyentes. Cabe destacar el riesgo de adquirir la infección durante el contacto con el cuerpo

del infectado ya fallecido, siendo esta una práctica muy común en los rituales africanos tras la muerte de la población (Jacob et al., 2020; Zawilińska and Kosz-Vnenchak, 2014).

Desde el primer brote de 1976, se han dado unos 30 más y la gran mayoría en zonas rurales de África subsahariana ecuatorial. Pero el de 2014-2016 se amplió a toda la África occidental (Kiiza et al., 2020). Su tasa de letalidad es muy alta y osciló entre el 40-70 % en los brotes de la última década. De todos los brotes ocurridos desde la aparición del virus del Ébola, la epidemia de 2014-2016 fue sin duda la más destructiva y aterradora de todas. Sus consecuencias fueron catastróficas, tanto para el sistema sanitario como para la economía de África occidental y central (Tell et al., 2020). Los países más afectados por este brote fueron Guinea, Liberia y Sierra Leona y la OMS describió el brote como una gran emergencia sanitaria internacional.

Tabla 2. Cronología de algunos brotes del virus del Ébola (modificada a partir de OMS, 2021).

Año	País	Especies del virus	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad
2015	Italia	Zaire	1	0	0 %
2014	República Democrática del Congo	Zaire	66	49	74 %
2014	España	Zaire	1	0	0 %
2014	Reino Unido	Zaire	1	0	0 %
2014	Estados Unidos	Zaire	4	1	25 %
2014	Malí	Zaire	8	6	75 %
2014	Nigeria	Zaire	20	8	40 %
2014-2016	Sierra Leona	Zaire	14.124	3.956	28 %
2014-2016	Liberia	Zaire	10.675	4.809	45 %
2014-2016	Guinea	Zaire	3.811	2543	67%
2012	República Democrática del Congo	Bundinbugyo	57	29	51 %
2012	Uganda	Sudán	7	4	57 %
2012	Uganda	Sudán	24	17	71 %
2011	Uganda	Sudán	1	1	100 %
2008	República Democrática del Congo	Zaire	32	14	44 %
2007	Uganda	Bundinbugyo	149	37	25 %
2003	Congo	Zaire	143	128	90 %
2000	Uganda	SUDÁN	425	224	53 %
1995	República Democrática del Congo	Zaire	315	254	81 %
1994	Gabón	Zaire	52	31	60 %
1979	Sudán	Sudán	34	22	65 %
1977	República Democrática del Congo	Zaire	1	1	100 %
1976	Sudán	Sudán	284	151	53 %
1976	República Democrática del Congo	Zaire	318	280	88 %

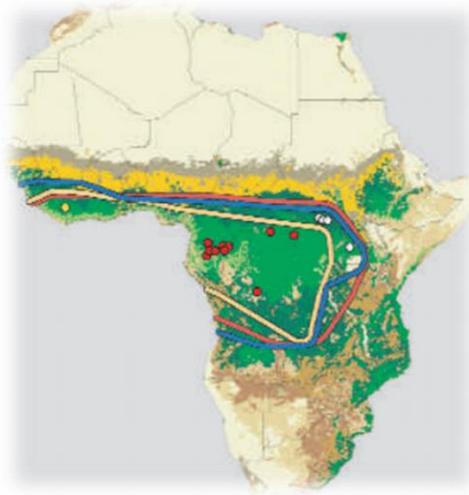


Figura 2. Mapa que refleja las zonas de África más afectadas por los brotes epidémicos del Ébola virus a lo largo de la historia (Meseko et al., 2015).

4.2.1.3 Medidas de prevención

El virus del Ébola está dentro de los patógenos de nivel de bioseguridad 4 y categoría A, por lo que hasta hace poco tiempo, no ha habido ningún tipo de método de prevención aprobado que pudiese actuar frente al virus (Zawilińska and Kosz-Vnenchak, 2014). Pero la epidemia de 2014-2016 fue decisiva para el avance en la investigación de posibles medidas terapéuticas contra el virus, como la vacuna rVSV-ZEBOV, recientemente aprobada. Es una vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesicular, en el que se ha eliminado la glucoproteína de la cubierta y sustituido por la glucoproteína de la superficie del virus del Ébola Zaire. Es segura y eficaz y con una única dosis se ha visto que induce rápidamente altos niveles de protección. Ha sido utilizada en África siguiendo estrategia de vacunación en anillo y es una herramienta fundamental para la prevención de futuros brotes epidémicos (Tell et al., 2020). Por otro lado, aunque actualmente no haya ningún tratamiento de eficacia demostrada, fueron múltiples los intentos de avances en el diseño de fármacos y aumento del arsenal terapéutico durante el brote de 2014-2016. El profármaco Remdesivir, análogo de adenosina surgió por la necesidad de encontrar fármacos antivirales para virus de ARN con capacidad de causar epidemias o pandemias, como lo es el Ébola. Recientemente se ha usado también para el coronavirus (Santoro and Carafoli, 2020).

4.2.2 Coronavirus

4.2.2.1 Familia y estructura

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*. Son virus causantes de enfermedades en animales y humanos, con envoltura que presentan uno de los mayores genomas de virus de ARN que existen (27-32 kb), el cual es monocatenario y tiene

sentido positivo. Llamados así por la forma de corona de las proteínas de la espícula de su superficie. Una parte del ARN codifica para las poliproteínas ORF1a y ORF1b y otra parte de este para proteínas estructurales (espícula S, nucleocápside, proteína de la membrana y proteína de la envoltura, además de ARN polimerasa dependiente de ARN y otras proteínas accesorias). Existen 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los α y β causan infección sobre todo en mamíferos (murciélagos, roedores, etc), mientras que el reservorio de los γ y δ coronavirus suelen ser aves. SARS-CoV 1 y 2 y MERS-CoV son β coronavirus y ambos son causantes de pandemias en humanos (Fan et al., 2019; Santoro and Carafoli, 2020). En concreto, SARS-CoV-2 comparte casi un 80 % del genoma del SARS-CoV-1, y en ambos casos, la entrada en la célula huésped es gracias a la proteína S, la cual posibilita la adhesión del virus. Es por ello que es una diana clara para la búsqueda de terapéutica efectiva contra el virus (Chung et al., 2021). En la figura 3 se muestra la estructura del SARS-CoV-2.

Gracias a la proteína S se adhieren a las células del huésped, ya que reconoce el receptor y se funde con las membranas de la célula. En concreto, SARS-CoV 1 y 2 entran mediados por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) y el MERS-CoV usa la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para mediar su entrada en la célula objetivo (Lee and Hsueh, 2020), pudiendo llegar a infectar el sistema gastrointestinal, respiratorio, central y hepático, tanto de humanos como diversos reservorios animales (roedores, murciélago, ganado, etc) (Chen et al., 2020).

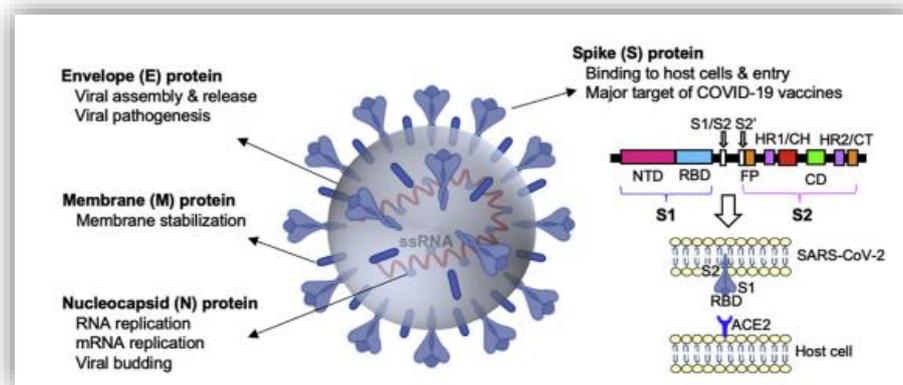


Figura 3. Estructura del SARS-CoV-2 (Chung et al., 2021).

4.2.2.2 Epidemiología

Se ha demostrado que el murciélago es uno de los mamíferos que más virus zoonóticos alberga. Estos son el reservorio natural más probable del SARS-CoV. En referencia a la enfermedad zoonótica causada por el coronavirus MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio), la fuente animal principal de contagio para el humano son los camellos, ya sea por contacto directo con estos, ingestión de leche contaminada o productos del camello. (Fan et al., 2019).

SARS-CoV-1

El primer caso se registró en China (Guangdong), en 2002. El número de infectados rondaron los 8.000 y el número de muertos los 800, aunque la pandemia fue contenida en unos 6 meses. Aunque se originara en China, se extendió a otros países de Europa, América y Asia. (Ye et al., 2020). En su gran mayoría, los más afectados por el virus fueron las personas de avanzada edad y casi todos los fallecidos procedían de Hong Kong y China continental (Su et al., 2016).

MERS (Síndrome respiratorio de Oriente Medio)

Aparece en 2012 en Arabia Saudí y la gran mayoría de los brotes tuvieron lugar en la península Arábiga. Pese a ser endémico de Oriente Medio, se extendió a unos 27 países más y la mortalidad fue del 35,5 %. Es destacable el brote en Corea del Sur (importado por un viajero desde Oriente Medio) que provocó casi 40 muertes y casi 200 infectados. Tanto el SARS-CoV-1 como el MERS no han logrado adaptarse suficientemente al ser humano, por ello, la transmisión humano-humano se mantiene difícilmente. Aun así, tras un contacto estrecho con el enfermo es factible y se han dado numerosos casos en entornos sanitarios (Azhar et al., 2019; Fan et al., 2019; Ye et al., 2020).

Respecto al MERS, no se conoce con exactitud como se transmite al ser humano ni su origen, pero se cree que se originó en murciélagos y se transmitió a dromedarios, por lo que se sabe que los dromedarios son importantes reservorios. Todo apunta a que aumenta el riesgo de contagio el contacto con los camellos; ya sea su ordeño, el contacto directo con sus heces y desechos o la falta de higiene post-exposición. Pese a ello, no es frecuente la transmisión zoonótica camello-humano (Azhar et al., 2019).

A día de hoy, sigue siendo una amenaza para la sanidad mundial, debido a que siguen dándose casos esporádicos en Arabia Saudí. Es por ello, un patógeno que aún preocupa a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Azhar et al., 2019).

En relación al MERS-coronavirus, aunque haya algunas vacunas y tratamientos en desarrollo, no se dispone de ningún tratamiento específico a día de hoy, siendo primordial las medidas higiénico-sanitarias, en especial en personas que contacten con dromedarios o consuman productos como la leche de estos (WHO, 2019) [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).

SARS-CoV-2 (COVID-19)

Causante de la actual pandemia, surge en diciembre de 2019, en Wuhan, China. Se declara emergencia de salud pública internacional y las consecuencias son devastadoras en todo el mundo. Causa patologías respiratorias leves o graves, al igual que SARS-CoV-1 y MERS, con

la posibilidad de evolución a neumonía. En este caso, no es necesaria la presencia del reservorio animal para la transmisión humano-humano y se propaga más eficientemente que los anteriores (Ye et al., 2020). En referencia a la sintomatología, puede oscilar desde síntomas leves o inexistentes en pacientes asintomáticos hasta la posibilidad de que el paciente llegue a necesitar respiración mecánica o incluso la muerte, debido a un aumento excesivo de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (Santoro y Carafoli, 2020).

Hoy en día, el número de casos en humanos sigue aumentando significativamente, en gran medida, por la facilidad de propagación en la vía aérea, sobre todo en los espacios cerrados sin ventilación, así como por la aparición por mutación de variantes más contagiosas.

Tabla 3. Características epidemiológicas de los distintos coronavirus (Lee and Hsueh, 2020).

CORONAVIRUS	SARS-CoV 1	MERS-CoV	SARS-CoV 2
<i>Años de brotes</i>	2002-2003	2012-hasta hoy	2019-hasta hoy
<i>Transmisión humano-humano</i>	Eficiente	Limitada	Eficiente
<i>Potencial pandémico</i>	Si	No	Sí
<i>Neumonía</i>	Muy común	Común	Común
<i>Tasa de letalidad</i>	9,5 %	34,4 %	2-4 % (En constante evolución)
<i>Reservorio principal</i>	Murciélago	Camello-dromedario	Murciélago

4.2.2.3 Medidas de prevención

En referencia al SARS-CoV-2, existen diversas medidas terapéuticas; tales como, anticuerpos monoclonales, como la combinación de casirivimab e imdevimab, además del bamlanivimab. Estos dos fármacos están indicados para pacientes con SARS-CoV-2 con alto riesgo para evitar la progresión, aunque no en enfermos con necesidad de oxígeno adicional. La combinación casirivimab - imdevimab se ha elaborado con el fin de limitar las mutaciones virales y tener actividad si existiesen tales mutaciones. Bamlanivimab ha sido creado específicamente contra el SARS-CoV-2 y actúa frente la proteína SPIKE, responsable de la adhesión a célula huésped. Por otro lado, hay otros medicamentos, que ya estaban aprobados que se están reutilizando, como Remdesivir, el cual es un inhibidor de la replicación del genoma del virus y ha demostrado eficacia contra virus de ARN de las familias Coronaviridae, Paramyxoviridae (virus respiratorio sincitial o Nipah) y Filoviridae (Ébola). También tiene gran importancia el inhibidor de la proteasa Lopinavir y también se ha usado suero superinmune de pacientes ya contagiados. Aun así, la vacunación es la medida más segura y eficaz a largo plazo frente al virus (Chung et al., 2021; Pallotta et al., 2021; Santoro and Carafoli, 2020).

Como se ha dicho anteriormente, la vacunación es la mejor forma de luchar frente a nuevas variantes y prevenir la muerte por SARS-CoV-2. Todas las vacunas tienen el fin de que la población genere células de memoria y de esa forma el sistema inmune esté activo frente a un posible contagio, siendo el objetivo la generación de una inmunidad tanto humoral como celular contra el virus, disminuyendo así la gran producción de citoquinas. En el intento de selección de antígenos para las vacunas del SARS-CoV-1 y MERS-CoV se usaron las subunidades RBD, S1 y S2. En el caso del COVID-19, se están usando subunidades proteicas del virus, ácidos nucleicos, el virus vivo atenuado o entero inactivado, partículas virales, vectores virales recombinantes, vacunas celulares, etc. Siendo algunas de ellas: Moderna, vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas; Pfizer (Comirnaty), que también es ARNm encapsulado y AstraZeneca, que incluye adenovirus de chimpancé que codifica para la glicoproteína de la espícula del COVID-19 (Chung et al., 2021).

Tabla 4. Características comparativas de las distintas vacunas disponibles frente al SARS-CoV-2.

Vacuna	Tecnología	Número de dosis	Eficacia	Página web / publicación
Pfizer	ARNm	2	95 %	(Chagla, 2020)
Moderna	ARNm	2	94 %	https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/diferencias-vacunas-covid-janssen-pfizer-astrazeneca-moderna-1945
AstraZeneca	Adenovirus recombinante	2	70 %	https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/diferencias-vacunas-covid-janssen-pfizer-astrazeneca-moderna-1945
Janssen	Adenovirus recombinante	1	66 %	https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/diferencias-vacunas-covid-janssen-pfizer-astrazeneca-moderna-1945
Sinovac	Virus inactivados	2	50-84 %	https://www.nature.com/articles/d41586-021-01146-0
Sputnik	Vectores adenovirales humanos	2	>90%	https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/vacuna-covid-rusa-sputnik-eficacia-2003
Española del CSIC (intranasal)	ADN recombinante	1	Se desconoce	https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/

4.2.3 Virus del Zika

4.2.3.1 Familia y estructura

El virus del Zika es un arbovirus de ARN lineal, de sentido positivo del género *Flavivirus*, que pertenece a la familia *Flaviviridae*, la cual incluye otros virus como son: El virus del Nilo Occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Dengue y el virus de la encefalitis japonesa. El virus del Zika mide unos 50 nm, tiene envoltura y una bicapa lipídica externa. Se propaga mediante artrópodos vectores, sobre todo por mosquitos y su genoma comprende una única hebra de ARN, de 11 kb, que da lugar a 3500 aminoácidos (Boyer et al., 2018; Sharma et al., 2020; Sirohi and Kuhn, 2017).

El ARN carece de cola poli A y se expresa en 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) y una sola poliproteína, la cual da lugar a 3 proteínas estructurales; que son la cápside (C) generada a partir de prM (su precursor), la envoltura (E) y la membrana (M). La proteína E tiene un papel fundamental a la hora de unirse a la célula y fundirse la membrana. Las proteínas estructurales dan lugar a los viriones infecciosos y las 7 proteínas no estructurales colaboran en la replicación y empaquetamiento del ARN. Se muestra su estructura en la figura 4 (Sirohi and Kuhn, 2017).

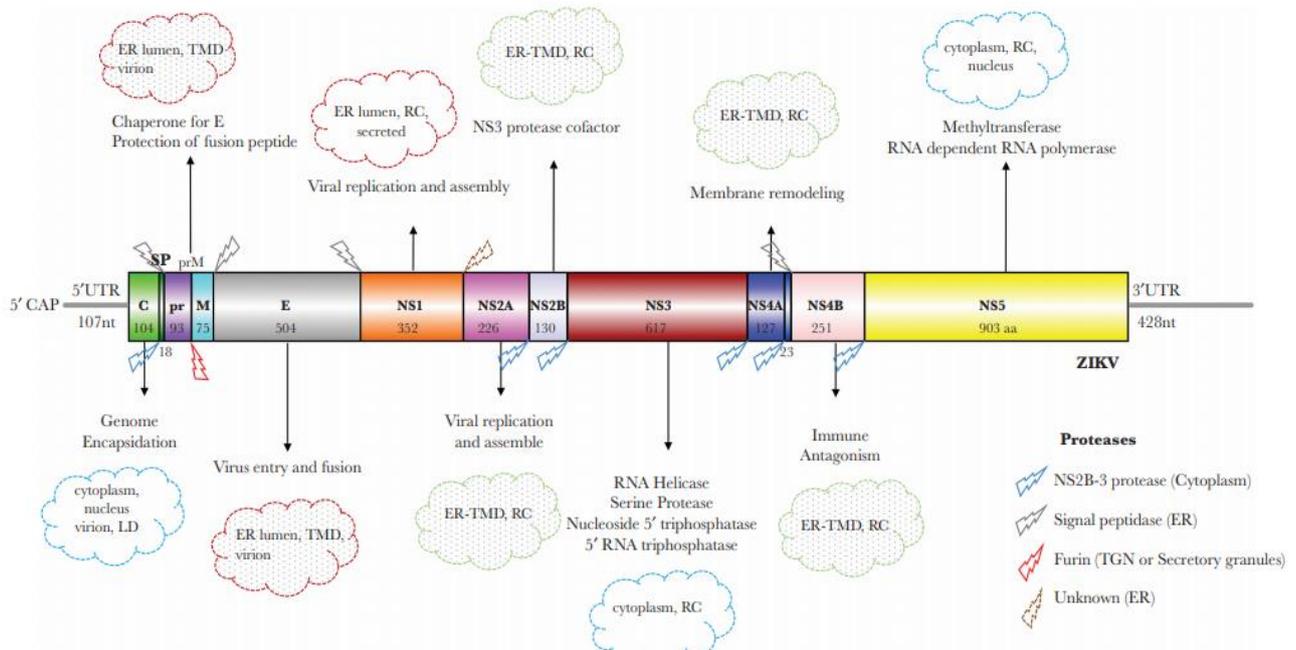


Figura 4. Arquitectura del ARN del virus del Zika (Sirohi and Kuhn, 2017).

Lo habitual es que una persona que se infecte del virus del zika pase la infección de forma asintomática o bien leve y autolimitada, con síntomas gripales típicos, destacando la presencia de una erupción macular, fiebre y artralgia. Aunque en algunos casos, algunos pacientes han presentado hematospermia, hemorragias subcutáneas y se les han hinchado tobillos y manos.

En referencia a las complicaciones, son de relevancia las que se dan en mujeres embarazadas. El mayor riesgo que puede ocasionar la infección por el virus del Zika es la teratogenicidad o muerte del feto, ya que es capaz de traspasar la barrera placentaria (Petersen et al., 2016; Sirohi and Kuhn, 2017; Song et al., 2017).

Una de las consecuencias más comunes al contraer el virus en embarazadas es que el neonato padezca microcefalia, es decir, un incompleto desarrollo cerebral, y supone más riesgo si la infección se contrae en los primeros meses de embarazo. Además de otras anomalías congénitas, como espasticidad, hiperreflexia y calcificaciones. Otra complicación del virus del Zika, en adultos y niños, es el síndrome de Guillain-Barré. Esta enfermedad autoinmune desencadena una serie de síntomas tales como debilidad muscular progresiva, hormigueo, disfunción motora y parálisis, debido a que daña el sistema nervioso periférico (Song et al., 2017). Además se ha visto que el virus permanece en los fluidos seminales del hombre y en las secreciones vaginales de la mujer, por lo que es viable la transmisión sexual (Sirohi and Kuhn, 2017). Esto llevó a las autoridades sanitarias en Brasil en 2016 a recomendar la anticoncepción durante la fase más aguda de la epidemia por el virus Zika (OPS, 2016).

4.2.3.2 Epidemiología

El virus del Zika es aislado en un primer momento en Uganda en 1947, en sangre de un mono Rhesus y en 1948 en suspensiones de mosquitos *Aedes africanus*. Pero no se encuentra en seres humanos hasta 1952, en Tanzania y Uganda. Desde que apareció, hubo unos 60 años de brotes esporádicos en Asia y África, pero no fue hasta 2007, en la isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) cuando tuvo lugar el primer brote relevante del virus del Zika, viéndose afectados casi el 75 % de la población. En 2013 tienen lugar un brote en la Polinesia Francesa, con unos 30.000 infectados y también tuvieron lugar más brotes en otras islas del Pacífico, como las Islas Salomón y las islas Cook. El Zika llega a América central y sur entre 2013 y 2015, causando un importante brote en Brasil. Aunque también se notificaron casos en México, Venezuela, Paraguay, Guatemala, etc. En Brasil en 2016 se alcanzaron casi los 4500 casos de malformaciones fetales, destacando la microcefalia. A América del norte llegó en 2016 y hoy en día está ampliamente distribuido en África, América y sudeste asiático (Sharma et al., 2020).

En referencia a los vectores del virus del Zika, son los mosquitos *Aedes* spp. de hábitos diurnos los que más implicados están en la transmisión del virus. En concreto destacan: *Aedes aegypti*, de hábitos tropicales, *Aedes albopictus*, *Aedes hensili*, *Aedes africanus* y *Aedes polynesiensis* (Sharma et al., 2020)

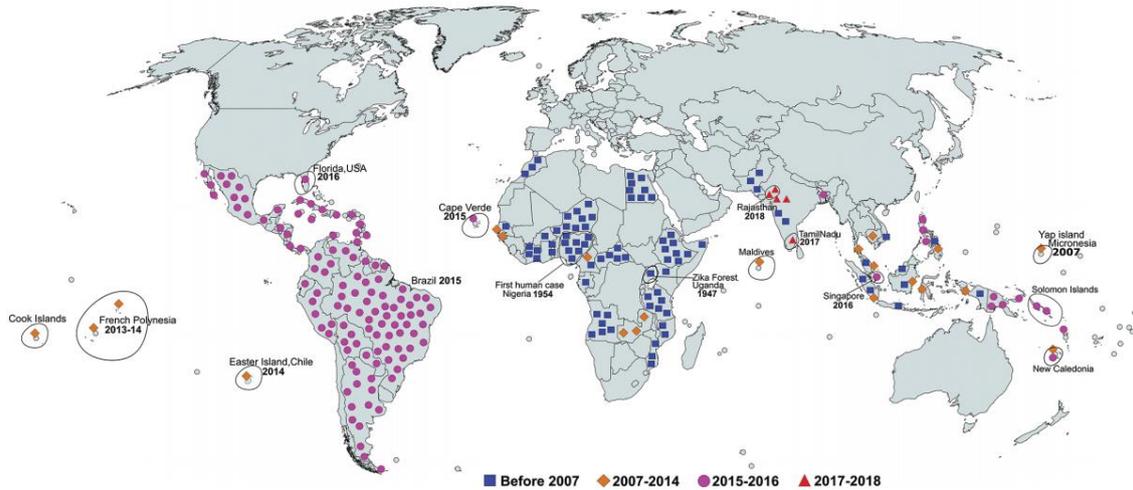


Figura 5. Distribución del virus del Zika hasta 2018 (Sharma et al., 2020).

Existen dos ciclos de transmisión del virus en el que intervienen vectores que se reflejan en la figura 6. En primer lugar, hay un ciclo selvático que se da entre numerosos mosquitos arborícolas del género *Aedes* y primates. Y en segundo lugar, está el ciclo urbano, que se da entre los mosquitos *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Aedes hensili* y el hombre (Boyer et al., 2018).

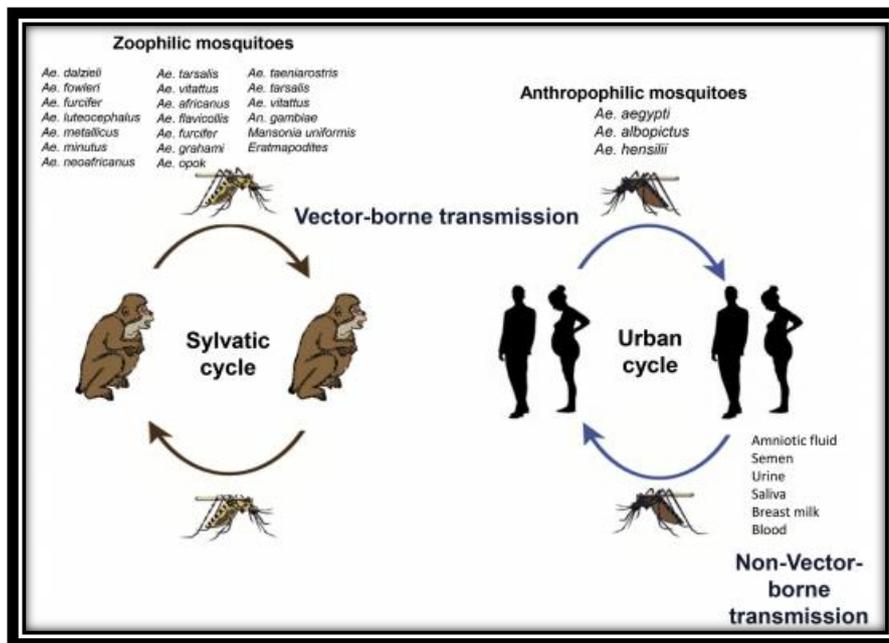


Figura 6. Ciclos de transmisión del virus del Zika (Boyer et al., 2018).

Las vías de transmisión más comunes en la transmisión humano- humano son mediante la picadura del mosquito infectado con el virus, la vía vertical, la lactancia, la transfusión de sangre infectada y la vía sexual. Es por ello que se aconseja que todo aquel que haya estado expuesto al virus del Zika, use durante al menos 6 meses métodos anticonceptivos de barrera (Gregory et al., 2017). En relación a la transmisión materno-fetal, las consecuencias pueden ser devastadoras, ya sea provocando anomalía cerebral en el bebé, así como pérdida auditiva, pérdida de visión y microcefalia (Gregory et al., 2017). De manera que es aconsejable que aquellas mujeres que hayan estado en zonas en las que el virus del Zika esté patente, se realicen ecografías del feto en serie cada tres semanas y la respectiva prueba del virus al bebé en su nacimiento (Plourde and Bloch, 2016).

4.2.3.3 Medidas de prevención

No hay ningún tratamiento antiviral específico para el Zika, más que paliar los síntomas y aunque no haya vacunas comercializadas, la investigación está en continuo desarrollo (Al-Abdely, 2016). En referencia al tratamiento destinado a los síntomas, se recomienda que el paciente repose y ingiera líquidos en abundancia, además de los respectivos analgésicos y antipiréticos si fuesen necesarios. Es importante que, hasta que no se descarte que sea Dengue, el paciente no tome aspirina ni otros AINEs, para así evitar las posibles hemorragias (Plourde and Bloch, 2016).

En relación con la prevención, además de la necesidad del uso de preservativo para evitar la posible transmisión sexual, las medidas más efectivas son aquellas dirigidas al control de los vectores, que son mosquitos del género *Aedes* de tienen hábitos diurnos y suele picar en espacios cerrados. Es eficaz el uso de mosquiteras, repelentes, nebulización de espacios con insecticidas y uso de pantalones largos, además de eliminar los criaderos de mosquitos. Siendo también de vital importancia que las embarazadas eviten en la medida de lo posible viajar a zonas endémicas del virus del Zika, ya que son las más vulnerables. Por otro lado, una estrategia novedosa frente tanto el Zika, como el virus del Dengue es infectar mosquitos del género *Aedes* con una cepa de la bacteria *Wolbachia*, aislada de moscas *Drosophila*, ya que esto bloquea la transmisión del virus, porque *Aedes aegypti*, no está infectado de forma natural por esta bacteria. Otra medida eficaz contra el vector es el uso de un análogo de una hormona, llamado piriproxifeno, el cual puede ser llevado por el mismo mosquito hasta las larvas y no provoca toxicidad en mamíferos (Plourde and Bloch, 2016; von Seidlein et al., 2017).

4.2.4 Virus del Nilo Occidental

4.2.4.1 Familia y estructura

Virus envuelto de ARN monocatenario y sentido positivo del género flavivirus y la familia *Flaviviridae* que según estudios filogenéticos presenta 5 linajes, donde sólo los linajes I y II han implicado brotes epidémicos en seres humanos (Rossi et al., 2010; Saiz, 2020). Es un virus de 11 kb, cuyo genoma queda encapsulado en una nucleocápside icosaédrica y los viriones son esféricos y miden 50 nm. El genoma codifica para una poliproteína que tras escindirse origina tres proteínas estructurales (cápside, pre-membrana y envoltura) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). En la figura 7 se refleja la estructura del genoma del virus del Nilo (Habarugira et al., 2020).

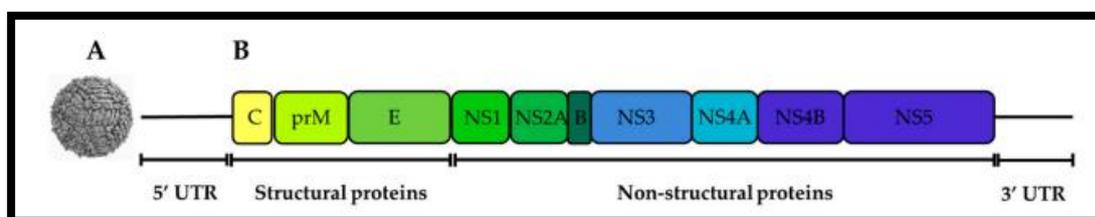


Figura 7. Genoma del virus del Nilo (B) y estructura del virión (A) (Habarugira et al., 2020).

La proteína de la cápside (C) la conforman 105 aminoácidos y sus funciones son: Intervenir en la replicación del virus gracias a que interacciona con enzimas ligasas, participar vía proteosoma en la escisión de proteínas y el ensamblaje de la nucleocápside. En relación con la proteína transmembrana de la envoltura (E) es la que mayor respuesta inmune provoca y con lo cual, suele ser el target de las vacunas en progreso, además de cumplir una función de protección al mantener la envoltura en su correcto estado e intervenir en la entrada del virus y la unión con el receptor. Y en referencia a la proteína de membrana (M) se origina debido a la intervención de una enzima (furina) y cumple funciones relacionadas con la fusión entre el virus y la célula hospedadora (Habarugira et al., 2020).

Este virus; puede infectar tanto a humanos, como a aves, caballos, reptiles, roedores, ovejas, etc. Aunque estos últimos años, la gran mayoría de casos se han producido en caballos y humanos. En su gran mayoría, los pacientes infectados son asintomáticos, o presentan una sintomatología autolimitada. Pese a ello, en ciertos casos, puede llegar a complicarse y ser mortal, afectando al sistema nervioso. Algunos de los síntomas de aquellos pacientes en los que la infección se complica son: Mialgias, escalofríos, vómitos, cansancio y erupción cutánea en las extremidades y tronco, pudiéndose dar casos de meningitis, encefalitis o parálisis flácida. En relación a la encefalitis es bastante parecida a la poliomielitis y el paciente pierde los reflejos del dolor,

presenta fiebre alta, rigidez en la nuca, convulsiones, parálisis y debilidad asimétrica (Habarugira et al., 2020; Rossi et al., 2010).

4.2.4.2 Epidemiología

La primera vez que se aisló el Virus del Nilo Occidental fue en 1937 en Uganda y los 50 años posteriores a este suceso se dieron numerosos casos en países mediterráneos como Israel y Egipto, además de países de Asia, África y Europa. El virus del Nilo no ocasionó una gran epidemia en Europa hasta 1996, en Rumanía (Bucarest), donde hubo casi 400 casos y aproximadamente 17 muertes. El virus se extendió a América y es destacable el brote epidémico ocasionado en Nueva York en 1999, donde se dieron casos de parálisis flácida tras la encefalitis causada por el virus. A lo largo de los años han ido aumentando el número de casos en humanos y hoy en día está extendiendo por todo el este, sur y oeste de Europa, aunque los casos en caballos se dan por toda Europa. (García-Carrasco et al., 2021; Guarner and Hale, 2019). Entre 2014-2018 se han dado casos en países como Bulgaria, Austria, Croacia, Hungría, Italia, Kosovo, Portugal, Rumanía, España, Turquía y Serbia, y en la gran mayoría de casos, notificados en los meses de julio, agosto, septiembre y octubre (Haussig et al., 2018).

Además, en 2020, se han dado brotes del virus del Nilo en Europa, siendo España uno de los países afectados, además de Grecia, Italia, Alemania, Rumanía, Países Bajos, Hungría y Bulgaria (Bakonyi and Haussig, 2020).

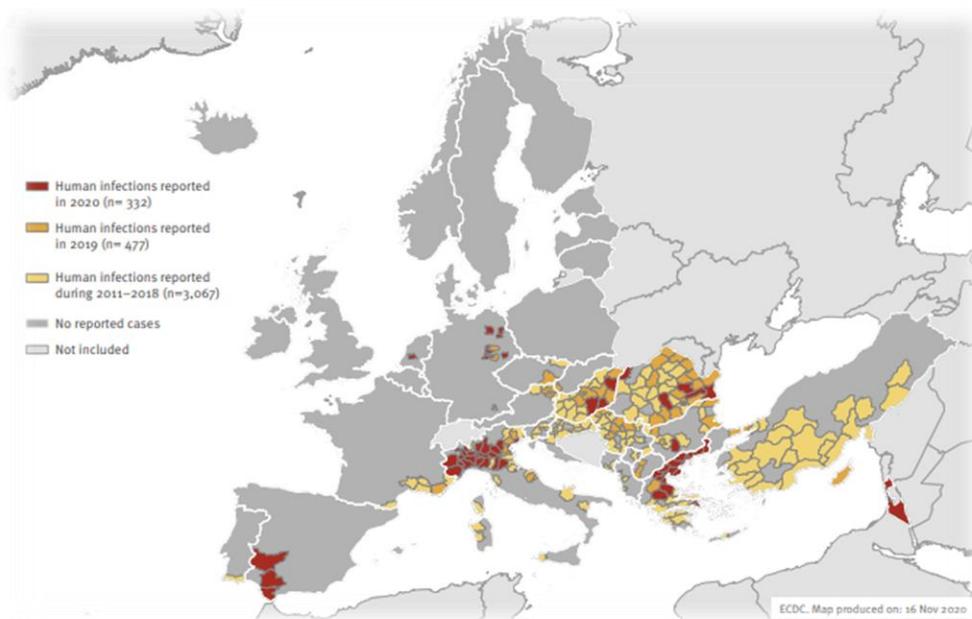


Figura 8. Países europeos afectados por el virus del Nilo Occidental desde 2011 hasta 2020 (Bakonyi and Haussig, 2020).

El principal vector y huésped intermediario del virus del Nilo Occidental son los mosquitos del género *Culex*, sobre todo, *Culex pipiens*. Los humanos, caballos y otros vertebrados son huéspedes accidentales y los principales reservorios son las aves. La principal vía de transmisión es la picadura del mosquito, pero no la única, ya que es viable la transmisión madre-hijo vía placentaria o por la lactancia, además del contacto con animales infectados, contagio en laboratorio o por transfusiones sanguíneas y trasplantes (Rossi et al., 2010). De manera que el virus del Nilo se puede transmitir entre aves de una misma granja de forma directa, además de por picadura desde el mosquito hasta el hombre, caballo o reptil (cocodrilo), mediante el trasplante de órganos entre humanos o mediante aguas contaminadas a reptiles, reflejándose en la figura 9 (Habarugira et al., 2020).

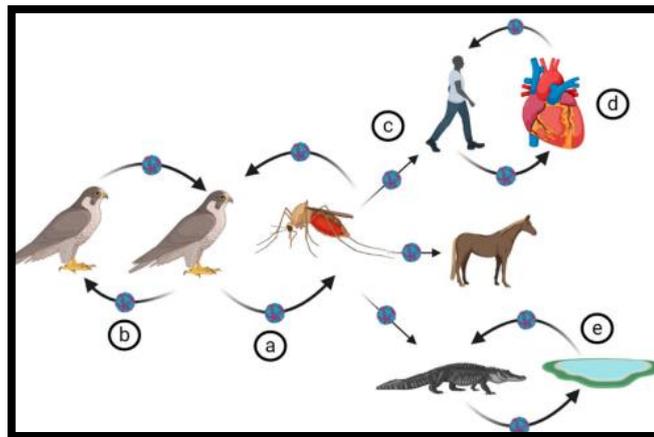


Figura 9. Transmisión del virus del Nilo entre hospedadores (Habarugira et al., 2020).

4.2.4.3 Medidas de prevención

Para reducir la transmisión del virus del Nilo es clave el control del vector. Es fundamental el uso de pantalones y manga larga, mosquiteras, además del uso de larvicidas para disminuir el desarrollo de las crías de mosquitos (Guarner and Hale, 2019).

Hoy en día no existe ningún tratamiento ni vacuna destinada a seres humanos, aunque sí hay algunas en desarrollo. En contra, sí existen vacunas comercializadas para su uso en equinos, ya que alrededor del 20 % de los caballos infectados desarrollan complicaciones neurológicas que supone elevados gastos económicos para el sector ganadero. Un ejemplo de ello es la vacuna WN-Innovator elaborada a partir del virus de la fiebre amarilla (Saiz, 2020).

4.2.5 Influenza virus

4.2.5.1 Familia y estructura

Virus pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae* que periódicamente provocan brotes epidémicos a gran escala debido a que cada cierto tiempo tienen lugar mutaciones que dan lugar a subtipos antigénicos distintos, también conocidos como derivas antigénicas. El genoma del virus de la gripe está formado por ARN monocatenario en sentido negativo con 8 segmentos que dan lugar a 10 proteínas: subunidades PA, PB1, PB2 de la ARN polimerasa dependiente de

ARN del virus, las glicoproteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), la nucleoproteína (NP), la proteína de la matriz (M), la proteína del canal de protones (M2) y dos proteínas no estructurales NS1 y NS2. En referencia a la hemaglutinina, facilita que el virus entre en las células gracias a que se une a los receptores de ácido siálico de las células. La neuraminidasa cataliza la rotura de la unión entre el ácido siálico y la hemaglutinina, para así permitir la propagación de los viriones desde la célula hospedadora. Además, existe otra proteína de membrana llamada M2, que actúa como canal iónico, que está presente en virus de la gripe A (De Jong and Hien, 2006; Luo, 2012).

Se clasifican en subtipos, según la variación antigénica de la hemaglutinina y la neuraminidasa: Algunos ejemplos del virus de la gripe aviar del subtipo A: H5N1, H9N2 y H7N9. Y en referencia a la gripe porcina: virus del subtipo A como H1N1 y H3N2. Existen 18 subtipos de hemaglutinina y 11 de neuraminidasa y los virus de la gripe A son de gran importancia en salud pública debido a su gran capacidad de provocar pandemias (WHO, 2018). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))

4.2.5.2 Epidemiología

H5N1

Aparece por primera vez en 1997, teniendo lugar brotes en aves de corral de Hong Kong. En ese año se detecta también casos en humanos, incluso casos de muertes, lo que provocó el sacrificio de 1,5 millones de aves para mitigar el brote. En 2003 se vuelve a detectar en aves de Hong Kong, Tailandia, Vietnam, Japón, Cina, Laos, Malasia, Indonesia y Camboya y es en 2004 cuando se dan casos de nuevo en humanos. Por lo que hasta 2005 el subtipo H5N1 estaba localizado en el Sudeste de Asia, hasta que a finales de año las aves migratorias lo propagaron a India, África y Europa, donde se vieron afectadas aves salvajes y de granjas, pero aún no había llegado al humano (H5N1, la evolución de un virus | Revista de Administración Sanitaria Siglo XXI, n.d.). Se dieron casi 1.000 casos de infección por H5N1 entre mayo del 1997 y abril del 2015 (Lai et al., 2016).

En relación a la transmisión del virus entre aves, ocurre por contacto vía aerosol, o contacto con materia fecal, agua contaminada o pienso y la transmisión ave- humano se da por el contacto directo con estos animales o fómites contaminados por los mismos (De Jong and Hien, 2006).

H1N1

La mayor pandemia acontecida en nuestro país fue la ‘‘Gripe española’’ de 1918-1919, a causa del virus de la gripe porcina del subtipo A (H1N1) de origen aviar, ocasionando millones de muertes en todo el mundo (De Jong and Hien, 2006). No es hasta 2009, cuando un nuevo virus

influenza A (H1N1) de origen porcino provoca una pandemia que afecta a multitud de países del mundo. La primera ola empezó afectando a México y Estados Unidos. Más tarde a países del hemisferio sur como Argentina, Chile y Australia, convirtiéndose en la primera pandemia del siglo. Se afirmó la posibilidad de transmisión del virus entre humanos y la OMS declaró alerta pandémica de fase 5. Bastaron 6 semanas para que el virus se propagara por casi todo el mundo. En Europa, el país que tuvo más casos fue Alemania y después Reino Unido (con grandes brotes en escuelas), tras ellos Portugal, Italia, España, Países Bajos, Francia y Grecia. En España tuvo lugar una gran diseminación comunitaria y el 23 de julio de 2009 había 1.538 casos. La segunda ola tuvo una intensidad bastante mayor que la primera y se inició en septiembre en México y Estados Unidos, aunque en Europa unas semanas después. No se llegó a desbordar el sistema sanitario, pero sí hubo una altísima carga asistencial (Vaqué, 2010). De forma global, afectó a 214 países y provocó casi 20.000 muertes y los síntomas de la infección eran fiebre y afecciones del sistema respiratorio superior, tales como tos y dolor de garganta. Las complicaciones son neumonía, bronquiolitis, sinusitis, etc. (Rewar et al., 2015).

4.2.5.3 Medidas de prevención

Lo principal es la precaución a la hora de controlar la propagación del virus es evitar lugares cerrados, los espacios ventilados son fundamentales, al igual que el aislamiento de las personas infectadas. En relación a los fármacos antivirales, el arsenal terapéutico es escaso: Amantadina (amina tricíclica que bloquea canal iónico de la proteína de membrana viral M2), zanamivir (análogo del ácido siálico inhibidor de la neuraminidasa vía inhalatoria) y oseltamivir (análogo ácido siálico inhibidor neuraminidasa vía oral). Todos son ellos útiles para la prevención y en casos de haber complicaciones en la sintomatología causada por el virus, pero siempre se usarán en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas, en caso contrario no tendrían utilidad alguna, eso sí, la vacunación siempre será el mejor método de profilaxis para tratar la infección por el virus. Además de ser importante el aislamiento en caso de contacto estrecho con alguna persona positiva, es aconsejable permanecer en casa al menos una semana tras estos contactos de riesgo, para así evitar la propagación del virus en la comunidad (Rewar et al., 2015).

En referencia a la vacunación frente al virus de la gripe aviar H1N1, España se gastó unos 40 millones de euros en vacunas, suponiendo un derroche económico debido a que una vez pasado el pico de gripe la demanda decayó y se tuvo que proceder a la destrucción de 6 millones de ellas. Se hizo una gran inversión, pero se vio al final que no hacía falta (El país, 2010).

https://elpais.com/diario/2010/12/11/sociedad/1292022004_850215.html

4.2.6 Virus de la rabia

4.2.6.1 Familia y estructura

El virus de la rabia pertenece a la familia *Rhabdoviridae* (griego: rhabdos, varilla, debido al virión en forma de bala) y al género *Lyssavirus* (griego: Lyssa, diosa de la locura) y causa una enfermedad neurológica mortal, que a día de hoy, a pesar de la existencia de profilaxis pre- y post- infección sigue cobrándose anualmente la vida de miles de personas, sobre todo en zonas con menos recursos (Davis et al., 2015).

El tiempo que pasa entre la entrada del virus de la rabia en el huésped y la aparición de los primeros síntomas es habitualmente entre 20-90 días, aunque puede ocurrir que se den los síntomas a los días o al año, existiendo casos en los que el paciente ha desarrollado los síntomas a los 6 años. El virus accede mediante los nervios hasta la médula espinal o cerebro provocando inflamación progresiva y los síntomas más comunes son dolor y hormigueo próximo a la mordedura (parestesia), fiebre, malestar e irritabilidad. Por otro lado, existen dos formas clínicas de rabia, que se reflejan en la figura 10 y las complicaciones de la infección son sobre todo las cardiopulmonares, como por ejemplo: Insuficiencia cardíaca, taquicardia sinusal, hiperventilación, depresión respiratoria o hipoxemia (Jackson, 2018).

Rabia encefálica (o furiosa)	Rabia parálitica
<ul style="list-style-type: none">• Se manifiesta en el 80 % de los infectados. Síntomas clásicos de la rabia.• A los días la excitación pasa a ser una parálisis que empeora y se altera la conciencia. Acaba en coma y la muerte suele darse por paro cardíaco o insuficiencia circulatoria.• Episodios de hiperexcitabilidad (agitación severa) alternados con otros de lucidez.• De mayor importancia la infección cerebral• Ataques espontáneos o precipitados de alucinaciones, agitación y agresividad.• La gran mayoría experimentan hidrofobia (miedo al agua). Pueden darse espasmos faríngeos dolorosos por la mención de líquidos.• También casos de aerofobia (el aire puede llegar a provocar espasmos, al igual que el agua). Siendo una prueba de diagnóstico la prueba del abanico (corriente de aire en la cara). La causa es la afectación de neuronas inhibitorias de otras neuronas motoras inspiratorias, que provoca un reflejo anormal defensor de las vías respiratorias.	<ul style="list-style-type: none">• Se manifiesta en el 20 % de los infectados.• Es destacable la parálisis ascendente y tras ella la progresión a coma.• Debilidad muscular de inicio rápido, que comienza en la zona mordida y se va extendiendo al resto de extremidades y cara. La parálisis muscular progresa gradualmente.• De mayor importancia la infección de la médula espinal y nervios periféricos• No se suele diagnosticar correctamente por confundirse con el síndrome de Guillain-Barré. Con la diferencia de que en la rabia, al verse afectados esfínteres, hay incontinencia urinaria, mientras que en el síndrome de Guillain-Barré no.• Músculos respiratorios se debilitan gradualmente.• No hidrofobia ni aerofobia.• Mayor supervivencia que en la rabia encefálica (Evolución menos grave y más prolongada)

Figura 10. Formas clínicas de la rabia en humanos (Elaborado a partir de (Davis et al., 2015; Jackson, 2018)).

En referencia al virus, es característico que si se visualiza al microscopio electrónico tiene forma de bala. Además, es un virus de ARN de cadena negativa que se distribuye por todos los países del mundo. Existen unas 14 especies del género *Lyssavirus* que provocan una sintomatología bastante similar a la rabia, por ejemplo, el virus Mokola (de murciélagos

Europeos y australianos). Por otro lado, todos los virus pertenecientes a la familia *Rhabdoviridae* expresan las siguientes proteínas estructurales: Nucleoproteína (que encapsula el ARN y da lugar al complejo ribonucleoproteína RNP), fosfoproteína, proteína de la matriz (se expone en superficie de la envoltura), glicoproteína y una ARN polimerasa dependiente de ARN; además de existir otras proteínas adicionales que expresan los rabdovirus (Davis et al., 2015). Se produce la unión del virus con los receptores nicotínicos de las fibras del músculo, donde tiene lugar la lenta replicación del mismo, y tras esto, se mueve hasta el tejido nervioso. Por ello, según el tiempo que tarde en replicarse en los tejidos musculares y pase a los axones neuronales condicionará la duración del periodo de incubación. Todo dependerá también de la zona donde tiene lugar la mordedura (Nigg and Walker, 2009).

4.2.6.2 Epidemiología

La rabia es una zoonosis muy antigua y ampliamente distribuida por todos los países, cuyo reservorio ancestral y principal fue el murciélago, mientras que, a día de hoy, el principal es el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*). Pese a ello, actualmente hay bastantes casos de transmisión de la rabia por parte de murciélagos, sobre todo en América. Es característico del virus de la rabia que, el propio reservorio puede sufrir la infección y ser letal para él mismo. Por otro lado, el humano y ganado son huéspedes accidentales, es decir, sufren la infección y sintomatología del virus, pero no lo transmiten con eficacia, por lo que no hay diseminación por parte de ellos (Gilbert, 2018). Pese a que casi todos los mamíferos pueden transmitir la rabia, los reservorios por excelencia son murciélagos y mamíferos carnívoros. Por otro lado, América es el territorio donde más casos hay de rabia provocada por murciélagos, debido a la adecuada profilaxis en perros. Algunos ejemplos de reservorios poco comunes son los siguientes: El gato doméstico, lobo, gato montés, comadreja, puma, mapache, oso, zorro ártico, etc. (Gilbert, 2018; Nigg and Walker, 2009).

La forma más común de transmitir el virus de la rabia es tras una exposición percutánea a través de la mordedura o arañazo de un animal, sobre todo del perro. Otra forma de transmisión es mediante el trasplante de órganos o tejidos, ya que accede a través de los nervios. Además, en ciertos casos ha habido transmisión accidental en laboratorios o cuevas de murciélagos vía aerosol, pero no es lo más común. También es muy improbable la transmisión humano-humano, aunque sí se han dado casos de rabia por contacto con heridas cutáneas con saliva infectada de animal con rabia (Jackson, 2018).

Es muy difícil que se consiga la erradicación de la rabia, ya que existen múltiples reservorios y vectores. Pese a ello, si se mantiene una correcta prevención con los perros domésticos, la incidencia disminuiría en gran medida, así como el número de casos en humanos (Gilbert, 2018).

4.2.6.3 Medidas de prevención

La rabia, a diferencia de otras zoonosis víricas, es prevenible. En este caso, la prevención es fundamental, ya que es mortal en casi el 100 % de los casos (causando una encefalomiелitis), a no ser que se lleve a cabo la profilaxis pre- o post infección. En la profilaxis pre- infección se vacuna vía intramuscular con 3 dosis (en día 0,7 y 21) y otra dosis de recuerdo al año a personas que tienen alto riesgo de estar expuestos al virus, como por ejemplo, veterinarios o personal de laboratorio que trabaje con muestras de animales infectados. Con relación a la profilaxis post-exposición depende del grado de exposición al virus y de si se ha vacunado con anterioridad. Aun así, una vez ya infectado, es fundamental el rápido lavado a fondo de la mordedura, además de la inoculación de la vacuna antirrábica y la aportación de la inmunoglobulina antirrábica. Es muy eficaz, pero si ya han empezado los síntomas clínicos, la supervivencia es poco probable. En referencia a la inmunoglobulina antirrábica humana, a diferencia de la vacuna, provoca una inmunización pasiva, es decir, se inoculan directamente los anticuerpos frente al virus para así actuar de forma más rápida y no haya que esperar a la producción de anticuerpos por parte de la persona infectada (Nigg and Walker, 2009).

Por otro lado, debido a que más del 90 % de los humanos infectados de rabia es a causa de la mordedura de perro, también es fundamental la vacunación de los mismos. La vacunación de los cánidos puede salvar muchas vidas y es fundamental la concienciación de sus dueños (Mace et al., 2018).

4.3 PERSPECTIVAS FUTURAS

Debido a la expansión poblacional ganadera y humana cada vez aparecen más enfermedades emergentes en las que los causantes son agentes infecciosos zoonóticos. Al no ser predecible el lugar y la hora de su aparición, es esencial la prevención y control, con cooperación entre medios de comunicación, profesionales de salud pública y veterinarios (Tabbaa, 2010).

Para evaluar el riesgo que pueden tener en un futuro estos agentes infecciosos se necesita información sobre ciertos aspectos relacionados con estas enfermedades zoonóticas, tales como: número de muertes causadas, tasa de mortalidad, distribución geográfica de los reservorios y factores ambientales. Como ejemplo, se puede prever el lugar donde tendrán lugar futuros brotes del virus del Nipah si se recopilan datos sobre la ecología de los murciélagos reservorios del virus. De manera que, como casi la gran mayoría de las enfermedades humanas provienen de mamíferos, es fundamental la mejora en el conocimiento de aquellas especies hospedadoras zoonóticas y su localización, para así prever los posibles puntos de aparición de la enfermedad. Además, hoy en día, a causa del creciente aumento de la exposición del hombre a los animales

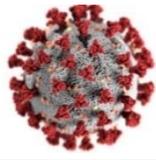
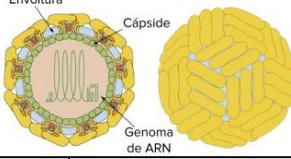
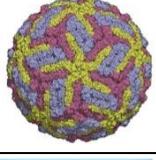
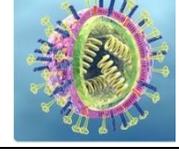
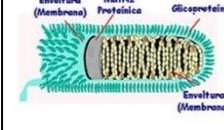
causantes de zoonosis, el riesgo de que se den estas enfermedades es cada vez mayor. Es por ello que, el estudio de la distribución geográfica de estos mamíferos zoonóticos, así como su estudio taxonómico, son una gran ayuda para prever posibles brotes futuros (Han et al., 2016).

Debido a la destrucción de hábitats se extinguen multitud de especies, y aquellas que no lo hacen permanecen en aquellos lugares donde la presencia humana les permite, aumentando así la probabilidad de contacto animal salvaje-humano, pasando el microorganismo al hombre, donde pasan a ser no benignos, denominándose "salto entre especies" e implica la adaptación de microorganismos y su conversión en patógenos. Un ejemplo es el Ébola, ya que la deforestación hizo que los murciélagos reservorios del virus fuesen hasta los jardines de hogares humanos, contaminando así las frutas, infectando a los humanos. El movimiento "One Health" tiene como misión la protección de los hábitats naturales, para que así estos microorganismos que portan los animales no den el salto de especie, centrándose en la eliminación de aquellos microorganismos con tendencia a adaptarse al humano antes de que causen epidemias (González, 2020).

Por ello, es crucial comprender el por qué aparecen las enfermedades, así como la ecología de aquellos microorganismos implicados en tales enfermedades y sus hospedadores, además del esfuerzo multidisciplinar de distintos profesionales en la materia para así identificar y predecir con total rapidez posibles amenazas mediante el trabajo común de distintos sectores. " *El movimiento One Health reconoce la interdependencia entre la salud humana, la salud animal y la salud medioambiental, y pretende conseguir que la salud de los seres humanos se convierta en una red capaz de recibir y actuar a diferentes niveles*". Las 3 organizaciones que han puesto en marcha esta visión conjunta para luchar contra los riesgos para la salud y el medio ambiente son: La OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para las Naciones Unidas para la Agricultura (FAO) (EClinicalMedicine, 2020). Por otra parte, se ha sugerido la creación de un organismo internacional denominado Consejo Intergubernamental de Alto Nivel sobre Prevención de Pandemias formado por representantes de gobiernos de 137 países y encargado de proponer medidas para el control de las zoonosis emergentes. Entre ellas cabe destacar coordinar el diseño de un monitoreo global y predecir áreas de alto riesgo, entre otras responsabilidades. Además, a nivel nacional, los expertos consideran necesario institucionalizar el enfoque de "una sola salud", controlar la expansión e intensificación de la agricultura y la ganadería, la producción y el consumo insostenible y la destrucción de hábitats (González, 2020).

A modo de resumen global, la Tabla 5 muestra la estructura y principales aspectos de los virus tratados en este Trabajo de Fin de Grado.

TABLA 5. Comparación de virus zoonóticos causantes de pandemias en las dos últimas décadas.

VIRUS	ESTRUCTURA (ESQUEMA)	MATERIAL GENÉTICO	PROTEÍNAS CODIFICADAS	ENFERMEDAD PRODUCIDA	ZONA DE INCIDENCIA	VÍAS DE TRANSMISIÓN	VACUNA (SÍ/NO)
EBOLA		ARN monocatenario de sentido negativo	7 proteínas estructurales y varias no estructurales	Fiebre hemorrágica	África central	Múltiples: contacto con fluidos, cadáveres, etc.	SÍ
CORONAVIRUS SARS-CoV MERS SARS-CoV-2		ARN monocatenario de sentido positivo (27-32 Kb)	4 proteínas estructurales y varias no estructurales	Síndrome respiratorio agudo Neumonía	Mundial	Inhalación de aerosoles respiratorios	VARIAS PARA SARS-CoV--2
ZIKA		ARN monocatenario de sentido positivo (11Kb)	7 proteínas no estructurales y 3 estructurales (poliproteína)	Zika/ Microcefalia si afecta a fetos/ Guillain Barré	Sudamérica	Vectores: picadura del mosquito <i>Aedes ssp.</i> / Vía sexual/ Vía vertical	NO
NILO OCCIDENTAL		ARN monocatenario de sentido positivo (11Kb)	7 proteínas no estructurales y 3 estructurales (poliproteína)	Fiebre del Nilo occidental/ encefalopatías	África occidental, aunque se extendió a Europa y Asia	Vectores: picadura del mosquito <i>Culex pipiens</i>	NO (SÍ PARA EQUINOS)
INFLUENZA		ARN monocatenario de sentido negativo (8 segmentos)	10 proteínas que incluyen la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N)	Gripe y afecciones tracto respiratorio (salto entre especies)	Mundial	Inhalación de aerosoles respiratorios/ contacto con las manos, con animales	SÍ
RABIA		ARN monocatenario de sentido negativo	3 proteínas estructurales y varias no estructurales	Rabia (Encefalomielitis mortal)	América, Asia	Mordedura de animales infectados (perros, murciélagos, etc.)	SÍ (TAMBIÉN SUERO HIPERINMUNE)

5. CONCLUSIONES

1. El 75 % de las infecciones emergentes son zoonosis y pueden ser causadas por: hongos, virus, parásitos, protozoos, bacterias o priones. Las consecuencias en la población no son solo sanitarias, sino económicas, por lo que es fundamental la rápida actuación y el funcionamiento de medidas tanto reactivas como preventivas.
2. Los virus zoonóticos que han causado epidemias y pandemias en las últimas décadas son todos de ARN monocatenario, tienen membrana lipídica, expresan proteínas y son capaces de dar el salto de especie. Lo que les diferencia es que algunos presentan cadena de ARN en sentido positivo y otros en sentido negativo.
3. Las enfermedades que causan estos virus zoonóticos son: Fiebres hemorrágicas, enfermedades neurológicas, gripe o síntomas respiratorios.
4. El hecho de que estos virus compartan una estructura común posibilita que se creen vacunas útiles para todos ellos. De hecho, la pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha supuesto un gran desarrollo de vacunas en las que, si se elimina el gen y se introduce el gen de proteínas superficiales de otros virus, daría lugar a vacunas útiles para posibles futuras pandemias, respondiendo así rápidamente.
5. El salto entre especies se debe en gran medida a la destrucción de hábitats naturales, lo cual acerca el animal salvaje al ser humano. En 2018 surgió el movimiento ‘‘One Health’’, como movimiento multidisciplinar en el que se trata de prever futuros brotes epidémicos gracias al reconocimiento de la interconexión entre salud humana, salud animal y salud medioambiental.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Abdely HM. ZIKA: An emerging teratogenic virus. *Saudi Med J* 2016;37:831–3. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.8.15676>.

Åsjö B, Kruse H. Zoonoses in the Emergence of Human Viral Diseases. *Perspect Med Virol* 2006;16:15–41. [https://doi.org/10.1016/S0168-7069\(06\)16003-6](https://doi.org/10.1016/S0168-7069(06)16003-6).

Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:891–905. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.001>.

Bakonyi T, Haussig JM. West nile virus keeps on moving up in Europe. *Eurosurveillance* 2020;25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.46.2001938>.

Boyer S, Calvez E, Chouin-Carneiro T, Diallo D, Failloux AB. An overview of mosquito vectors of Zika virus. *Microbes Infect* 2018;20:646–60. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.006>.

Chagla Z. THERAPEUTICS. *Physicians Ann Intern Med* • 2020;174:15. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202102160-015>.

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.

Christou L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:326–30. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03441.x>.

Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;170:1–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>.

Davis BM, Rall GF, Schnell MJ. Everything You Always Wanted to Know about Rabies Virus (But Were Afraid to Ask). *Annu Rev Virol* 2015;2:451–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055157>.

EClinicalMedicine. Emerging zoonoses: A one health challenge. *EClinicalMedicine* 2020;19:100300. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100300>.

Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/v11030210>.

García-Carrasco JM, Muñoz AR, Olivero J, Segura M, Real R. Predicting the spatio-temporal spread of west nile virus in europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009022>.

Gilbert AT. Rabies virus vectors and reservoir species. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2018;37:371–84. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2808>.

González. D. “La era de las pandemias”: así serán las enfermedades del futuro. En: *Gaceta Médica*. 2020. <https://gacetamedica.com/investigacion/la-era-de-las-pandemias-asi-seran-las-enfermedades-del-futuro/>.

Gregory CJ, Oduyebo T, Brault AC, Brooks JT, Chung KW, Hills S, et al. Modes of Transmission of Zika Virus. *J Infect Dis* 2017;216:S875–83. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix396>.

Guarner J, Hale GL. Four human diseases with significant public health impact caused by mosquito-borne flaviviruses: West Nile, Zika, dengue and yellow fever. *Semin Diagn Pathol*

- 2019;36:170–6. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.009>.
- H5N1, la evolución de un virus | Revista de Administración Sanitaria Siglo XXI. n.d. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-h5n1-evolucion-un-virus-13141992> (accessed April 21, 2021).
- Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “One health” implications. *Pathogens* 2020;9:1–51. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070589>.
- Han BA, Kramer AM, Drake JM. Global Patterns of Zoonotic Disease in Mammals. *Trends Parasitol* 2016;32:565–77. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.04.007>.
- Haussig JM, Young JJ, Gossner CM, Mezei E, Bella A, Sirbu A, et al. Early start of the West Nile fever transmission season 2018 in Europe. *Eurosurveillance* 2018;23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800428>.
- Jackson AC. Rabies: a medical perspective. *Rev Sci Tech* 2018;37:569–80. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2825>.
- Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega MA de La, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Prim* 2020;6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0147-3>.
- De Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.002>.
- Kallio-Kokko H, Uzcategui N, Vapalahti O, Vaheri A. Viral zoonoses in Europe. *FEMS Microbiol Rev* 2005;29:1051–77. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2005.04.012>.
- Kiiza P, Mullin S, Teo K, Adhikari NKJ, Fowler RA. Treatment of Ebola-related critical illness. *Intensive Care Med* 2020;46:285–97. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05949-z>.
- Kolbach M, Carrasco-Zuber JE, Vial-Letelier V. Ébola: Caracterización, historia y manifestaciones cutáneas; Lo que debemos saber. *Rev Med Chil* 2015;143:1444–8. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015001100010>.
- “La era de las pandemias”: así serán las enfermedades del futuro. n.d. <https://gacetamedica.com/investigacion/la-era-de-las-pandemias-asi-seran-las-enfermedades-del-futuro/> (accessed June 3, 2021).
- Lai S, Qin Y, Cowling BJ, Ren X, Wardrop NA, Gilbert M, et al. Global epidemiology of avian influenza A H5N1 virus infection in humans, 1997–2015: A systematic review of individual case data. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e108–18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00153-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00153-5).
- Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:365–7. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.001>.
- Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol* 2012;726:201–21. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0980-9_9.
- Mace J, Renaudin S, Dieuzy-Labayé I, Dehove A. Vaccine banks for controlling dog-mediated rabies. *Rev Sci Tech* 2018;37:511–8. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2819>.
- Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, Epstein JH, Virgin HW, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell* 2015;160:20–35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.003>.
- Meseko CA, Olugbenga Egbetade A, Fagbo S. Ebola virus disease control in West Africa: an ecological, one health approach Commentary. *Pan African Med Journal-ISSN* 2015;21:1937–8688. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.6.6587>.

- Meslin FX, Stöhr K, Heymann D. Public health implications of emerging zoonoses. *OIE Rev Sci Tech* 2000;12:310–7. <https://doi.org/10.20506/rst.19.1.1214>.
- Nigg AJ, Walker PL. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Pharmacotherapy* 2009;29:1182–95. <https://doi.org/10.1592/phco.29.10.1182>.
- Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals 2017. <https://doi.org/10.1038/nature22975>.
- OPS (Organización Panamericana de Salud). 2016. Llamamos a incorporar al zika en la agenda de salud sexual y reproductiva de la región. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11891:llamamos-a-incorporar-zika-agenda-salud-sexual-y-reproductiva-de-la-region&Itemid=1926&lang=es
- Pallotta AM, Kim C, Gordon SM, Kim A. Monoclonal antibodies for treating COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2021. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.ccc074>.
- Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374:1552–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602113>.
- Plourde AR, Bloch EM. A literature review of zika virus. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1185–92. <https://doi.org/10.3201/eid2207.151990>.
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396:535–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5).
- Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, Ievy S, Hossain MJ, El Zowalaty ME, et al. Zoonotic Diseases: Etiology, Impact, and Control. *Microorganisms* 2020;8:1–34. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091405>.
- Recht J, Schuenemann VJ, Sánchez-Villagra MR. Host Diversity and Origin of Zoonoses: The Ancient and the New n.d. <https://doi.org/10.3390/ani10091672>.
- Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Ann Glob Heal* 2015;81:645–53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.08.014>.
- Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med* 2010;30:47–65. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.006>.
- Saiz JC. Animal and human vaccines against West Nile virus. *Pathogens* 2020;9:1–7. <https://doi.org/10.3390/pathogens9121073>.
- Salata C, Calistri A, Alvisi G, Celestino M, Parolin C, Palù G. Ebola Virus Entry: From Molecular Characterization to Drug Discovery 2019. <https://doi.org/10.3390/v11030274>.
- Santoro MG, Carafoli E. Remdesivir: From Ebola to COVID-19 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.043>.
- von Seidlein L, Kekulé AS, Strickman D. Novel Vector Control Approaches: The Future for Prevention of Zika Virus Transmission? *PLoS Med* 2017;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002219>.
- Sharma V, Sharma M, Dhull D, Sharma Y, Kaushik Sulochana, Kaushik Samander. Zika virus: An emerging challenge to public health worldwide. *Can J Microbiol* 2020;66:87–98. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0331>.
- Sirohi D, Kuhn RJ. Zika Virus Structure, Maturation, and Receptors. *J Infect Dis*

2017;216:S935–44. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix515>.

Song B-H, Yun S-I, Woolley M, Lee Y-M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>.

Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.

Tabbaa D. Emerging zoonoses: Responsible communication with the media-lessons learned and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:S80–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.028>.

Tell JG, Coller B-AG, Dubey SA, Jenal U, Lapps W, Wang L, et al. Environmental Risk Assessment for rVSVΔG-ZEBOV-GP, a Genetically Modified Live Vaccine for Ebola Virus Disease n.d. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040779>.

Vaqué J. Epidemiología de la gripe A (H1N1) en el mundo y en España. *Arch Bronconeumol* 2010;46:3–12. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(10\)70014-4](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(10)70014-4).

Walker JW, Han BA, Ott IM, Drake JM. Transmissibility of emerging viral zoonoses. *PLoS One* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206926>.

Wang LF, Crameri G. Emerging zoonotic viral diseases. *OIE Rev Sci Tech* 2014;33:569–81. <https://doi.org/10.20506/rst.33.2.2311>.

Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16:1686–97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>.

Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M. 57 FOLIA MEDICA CRACOVIENSIA GENERAL INTRODUCTION INTO THE EBOLA VIRUS BIOLOGY AND DISEASE 2014;LIV:57–65.