

PANDEMIAS ZONÓTICAS RECIENTES: UN RETO SANITARIO A NIVEL GLOBAL



TRABAJO DE FIN DE GRADO

ELENA GÓMEZ GUTIÉRREZ
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

“PANDEMIAS ZONÓTICAS RECIENTES: UN RETO SANITARIO A NIVEL GLOBAL”

(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

ESTUDIANTE:

ELENA GÓMEZ GUTIÉRREZ

TUTORA:

ELOÍSA PAJUELO DOMÍNGUEZ

ÍNDICE

Resumen	4
1. Introducción	5
2. Objetivos:	11
3. Metodología:	11
4. Resultados	12
4.1 1981-ACTUALIDAD: PANDEMIA DE VIH/SIDA.....	12
4.1.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS	12
4.1.2 PATOGENIA DEL SIDA.....	13
4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SIDA	14
4.1.4 POBLACIÓN Y PRÁCTICAS DE RIESGO:	16
4.1.5 ESTIGMA SOCIAL ALREDEDOR DEL VIH	16
4.1.6 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH	17
4.1.7 TRATAMIENTOS DISPONIBLES	18
4.1.8 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH	20
4.2 2009-2010: Pandemia de gripe A (H1N1).....	21
4.2.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS	22
4.2.2 PATOGENIA DE LA GRIPE A/H1N1.....	23
4.2.3 EPIDEMIOLOGÍA GRIPE A/ H1N1.....	24
4.2.4 DIAGNÓSTICO DE GRIPE A/H1N1.....	25
4.2.5 TRATAMIENTO DE GRIPE A/H1N1.....	25
4.2.6 VACUNACIÓN FRENTE GRIPE A/H1N10	26
4.3 2020- Actualidad: Pandemia COVID-19.....	27
4.3.1 ESTRUCTURA DEL SARS-CoV 2	28
4.3.2 PATOGENICIDAD DEL SARS-CoV-2	29
4.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SARS-CoV-2.....	30
4.3.4 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2:	31
4.3.5 TRATAMIENTO DE LA COVID-19.....	31
4.3.6 PREVENCIÓN DE LA COVID-19 (VACUNAS)	32
4.4 Perspectivas futuras frente nuevas pandemias zoonóticas	33
5. Conclusiones:	34
6. Bibliografía:	35

Resumen

Una pandemia es una enfermedad infecciosa que se propaga a nivel mundial y puede estar causada por virus, bacterias, hongos o protozoos. En las últimas décadas, la mayoría de las pandemias han sido de origen zoonótico, debido a la estrecha relación entre los seres humanos, los animales y sus hábitats. Aunque históricamente ha habido pandemias bacterianas, recientemente han predominado las causadas por virus. Este trabajo de fin de grado revisa las pandemias de origen vírico y zoonótico que han ocurrido desde los años ochenta hasta la actualidad.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus transmitido vía sexual, sanguínea o materna que en etapas avanzadas de la infección causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Ha provocado alrededor de 40 millones de muertes desde su identificación y continúa siendo una pandemia. Aunque los tratamientos disponibles han mejorado la esperanza de vida de los pacientes.

En 2009, se produjo la pandemia de la gripe A H1N1, que surgió de la recombinación genética de virus porcinos, aviarios y humanos. Se transmitía por vía aérea o mediante secreciones y presentaba síntomas similares a la gripe estacional. Se implementó una campaña de vacunación como medida preventiva.

La pandemia más reciente, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha provocado la enfermedad COVID-19. Los primeros casos se identificaron a finales de 2019 y se transmite principalmente por vía respiratoria. Los síntomas pueden variar ampliamente. Ha representado un desafío global en términos de salud, lo que llevó a la adopción de medidas preventivas como la cuarentena y el distanciamiento social, así como a una carrera por desarrollar una vacuna para frenar su propagación.

Por último, esta revisión expone las perspectivas futuras frente a las pandemias que siguen vigentes y resalta la necesidad de unificar la salud medioambiental, animal y humana para frenar la aparición de futuras pandemias zoonóticas destacando las estrategias de “One Health”.

Palabras claves: Virus, zoonosis, pandemia, VIH, gripe H1N1, Sars-Cov-2, OneHealth.

1.Introducción

A medida que evolucionamos como sociedad, hemos ido experimentando el descubrimiento de nuevos “individuos microscópicos” que conviven silenciosamente entre nosotros. Estos agentes, algunos de ellos patógenos, son microorganismos que se clasifican en: hongos, bacterias, parásitos y virus. (Sattenspiel, 2015)

Desde el punto de vista clínico, su importancia radica en su alto poder de infección y en su capacidad de provocar enfermedades e incluso la muerte en determinadas ocasiones. Debido a ello han sido responsables de ciertas catástrofes mundiales que han tenido lugar a lo largo de la historia. (Piret y Bolvin, 2021)

Dependiendo del grado de propagación que alcance la enfermedad provocada por cada uno de los agentes patógenos, esta podrá considerarse brote, epidemia o pandemia. Este último término es ubicuo en la actualidad, ya que desde que la OMS declaró oficialmente la CoVid-19 como pandemia en marzo de 2020, esta palabra ha abierto la mayoría de los telediarios, ha sido portada en miles de periódicos e incluso ha sido el protagonista en muchas de nuestras reuniones sociales durante más de dos años. Pero ¿Tenemos claro cuál es su significado?, El término “pandemia” se refiere a una enfermedad que se propaga a nivel mundial, con cierta rapidez de expansión y afectando a un elevado número de personas de múltiples países y diferentes continentes. La principal diferencia que existe entre pandemia y epidemia es que este último concepto solo engloba un área geográfica limitada, ya sea ciudad, estado o país. (Bandaranayake et al., 2010)

Como se mencionó anteriormente, hay diversos tipos de microorganismos que pueden ser los culpables de desencadenar una pandemia. Por ejemplo, si nos remontamos a la edad media, una bacteria, en concreto: *Yersinia pestis*, fue la responsable de una de las catástrofes biológicas más sonadas de nuestra historia, la conocida como << peste negra>> y dejó a su paso unos 50 millones de muertos solo en Europa. A pesar de que siguen existiendo enfermedades provocadas por bacterias que amenazan la salud pública, como puede ser el cólera, la mayoría de las emergencias sanitarias que han tenido lugar recientemente son de origen vírico. (OMS, 2022)

En la figura 1 se muestra una línea del tiempo de las diferentes pandemias y epidemias que han tenido lugar en las últimas décadas. Como veremos a lo largo de este Trabajo de Fin de Grado, las pandemias más recientes fueron causadas por diferentes tipos de virus.

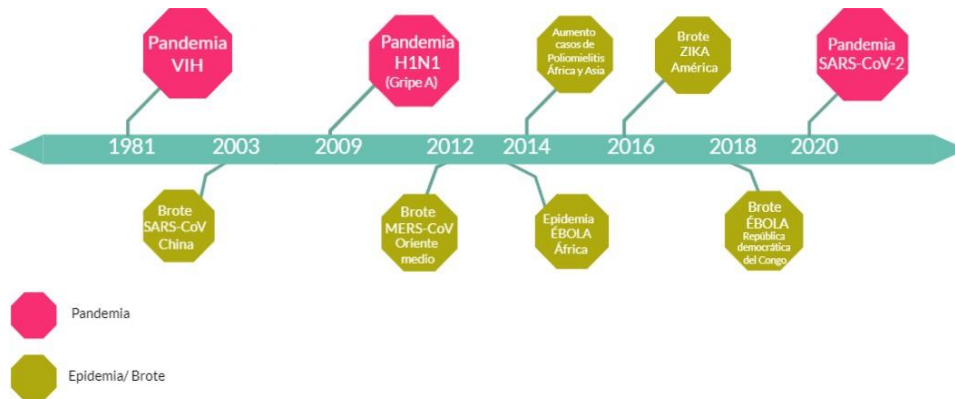


Figura 1. Línea del tiempo que muestra el momento histórico de la declaración de pandemias, epidemias o brotes en las últimas décadas. (Figura de elaboración propia)

Si pensamos en estos tres últimos años sabremos que un simple microorganismo puede cambiar nuestras vidas, y el mundo en general. Y si en pleno siglo XXI, con los avances científicos y médicos que existen se da una amenaza de esta magnitud a nivel mundial, ¿Cómo se hubiera afrontado esta amenaza hace 100 años? No hace falta imaginar la respuesta a esta pregunta, ya que el coronavirus no es la primera pandemia vírica de estas dimensiones que “paraliza” el planeta, sino que hace más de 100 años ya se vivió una situación similar.

Entre 1918 y 1920 tuvo lugar una de las pandemias más devastadoras de la historia, conocida como la <<gripe española>>. Esta denominación no se debe a que el brote comenzara en España, sino a la libertad de prensa y circulación de noticias sobre el tema que existía en España, en comparación con otros países durante la Primera Guerra Mundial. La gripe española, fue una enfermedad provocada por el virus de influenza de subtipo H1N1, se estima que la padeció un tercio de la población, y que acabó con la vida de al menos 50 millones de personas. Al no contar con vacunas o con medicamentos para prevenir o tratar la infección, se acudió a medidas higiénico-sanitarias como podía ser el aislamiento, el uso de mascarillas y el uso de desinfectantes. (Duro Torrijos y Tuells, 2015) (CDC, 2019)

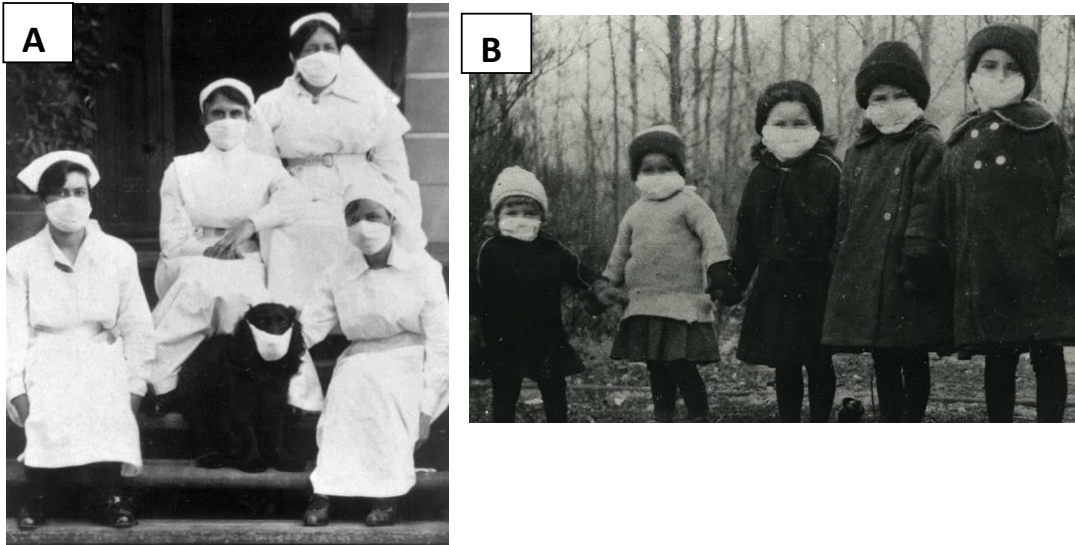


Figura 2A. Enfermeras y perro con mascarilla durante la gripe española. (Atlas obscura, 2020)

Figura 2B. Niñas con mascarillas durante la gripe española, imagen tomada de: (Costar, 2020)

A pesar de no conocer con exactitud el origen de este virus, el análisis de su secuencia sugiere que guarda relación con virus de la gripe aviar. Debido a ello podemos considerar la gripe española como una pandemia zoonótica, ya que el ser humano fue infectado por un virus que antes circulaba entre los animales, en este caso, muy probablemente entre las aves. (Morens y Facuis, 2007)

La última enfermedad zoonótica responsable de una pandemia la seguimos teniendo presente, provocada por una cepa de coronavirus bautizada como Sars-Cov-2, se ha convertido en una de las mayores catástrofes del siglo XXI. Fue notificado por primera vez en Wuhan (China) el 31 de diciembre de 2019 y la OMS lo declaró pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde el comienzo de la pandemia hasta la actualidad, han aparecido múltiples cepas responsables de las distintas olas y del aumento de los casos de manera no lineal. Se estima que más de 6 millones de personas han perdido la vida a causa directa de esta infección en todo el mundo. (ONU, 2021) (OMS, 2020)

Cabe destacar la importancia de este tipo de enfermedades porque aproximadamente el 75% de las enfermedades emergentes son de origen zoonótico. Pero ¿A qué es debido el salto entre especies?, para comprender los factores que influyen en este fenómeno debemos

analizar la forma en la que el ser humano interactúa con el mundo animal, y en general, con la naturaleza. (Salyer et al., 2017)

Uno de los principales motivos del auge de estas enfermedades es la globalización. El aumento del comercio y la facilidad con la que recorremos el mundo en cuestión de horas, han facilitado la transmisión de enfermedades en tiempo récord. El grado de propagación que alcanzó la gripe española en semanas o meses, la pandemia de coronavirus lo pudo alcanzar en cuestión de días. Otros de los factores a destacar serían la deforestación y la explotación del hábitat natural de los animales salvajes, esto junto al cambio climático da lugar a una posible redistribución de vectores y de virus en zonas que antes no necesitaban habitar, con el consecuente contacto humano-animal. (MacMillan, 2020)

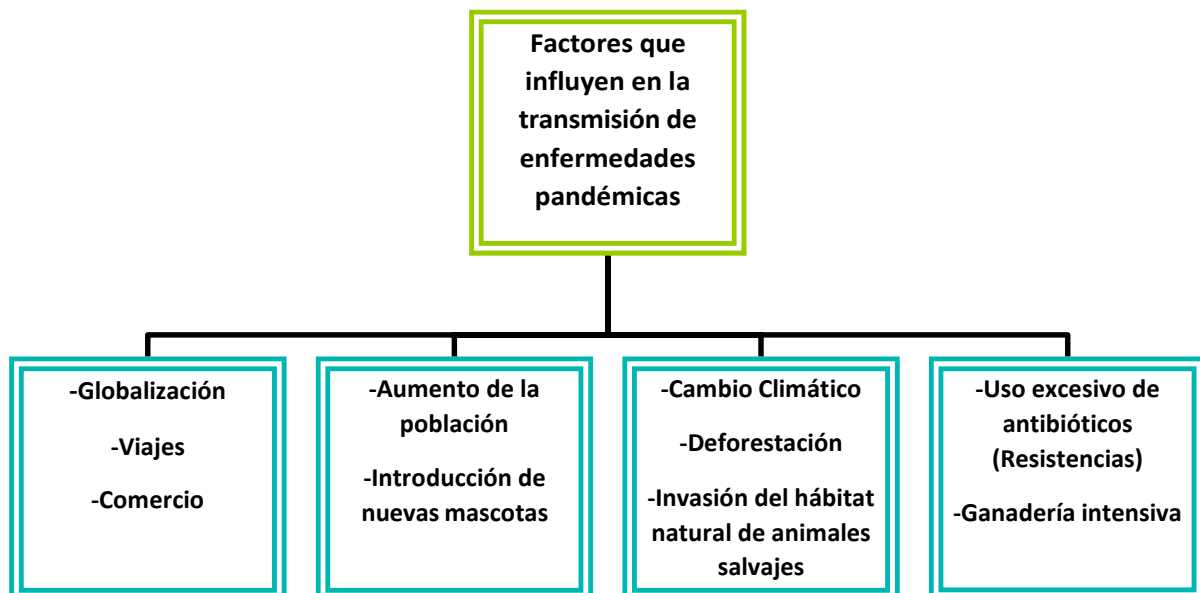


Figura 3. Esquema sobre los factores que influyen en la propagación de una pandemia (elaboración propia)

Para intentar prevenir estas catástrofes biológicas se buscan nuevas estrategias. Aparece una nueva perspectiva en cuanto el concepto de salud: “One Health”.



Figura 4. Logotipo de One Health. (Colegio oficial de veterinarios, 2020)

“One Health” se basa en aumentar la comunicación y la colaboración entre diversos ámbitos y profesionales sanitarios con el fin de proteger la salud de las personas, el medio ambiente y los animales, considerando una relación entre estos tres campos. Para ello trabajan de manera coordinada múltiples disciplinas (Personal médico, investigadores, veterinarios, expertos en medio ambiente, etc...). (Conrad et al., 2009)

A pesar de que el término “One Health” es relativamente nuevo, el concepto ya existía bajo otras denominaciones. El veterinario, parasitólogo y epidemiólogo Calvin W. Schwabe, introdujo el término “One Medicine” en su libro “Veterinary Medicine and Human Health” en 1964. En su libro pone de manifiesto la importancia de que la veterinaria y la medicina humana trabajen de forma coordinada. (Conrad et al., 2009)

En las últimas décadas se contempla la importancia de un enfoque medioambiental para contribuir a la salud global, de forma que la estrategia se expande, llegando hasta lo que conocemos hoy como “One Health”. (Zinsstag et al., 2011)

Entre sus principales objetivos se encuentran; Proporcionar asesoramiento clínico y facilitar la realización de pruebas en laboratorio, desarrollar proyectos de investigación, establecer laboratorios de referencias especializados en patologías zoonóticas, implantar y desarrollar programas formativos y a su vez programas divulgativos que tengan como receptor al ciudadano. Todo esto en un entorno de cooperación internacional que intenta mejorar la situación de los países menos favorecidos. (One Health-In, 2023)

PERTINENCIA Y ACTUALIDAD DEL TEMA

Además del propio interés social en ese tema que tanto nos atañe, se debe destacar la relevancia científica del mismo. En este sentido, si hacemos una búsqueda en Pubmed utilizando los términos “recent zoonoses”, “zoonotic pandemics”, “recent viral zoonoses” y “pandemic diseases”, vemos que en las últimas dos décadas, y particularmente en la última década, se ha incrementado enormemente el número de publicaciones científicas sobre este tema.

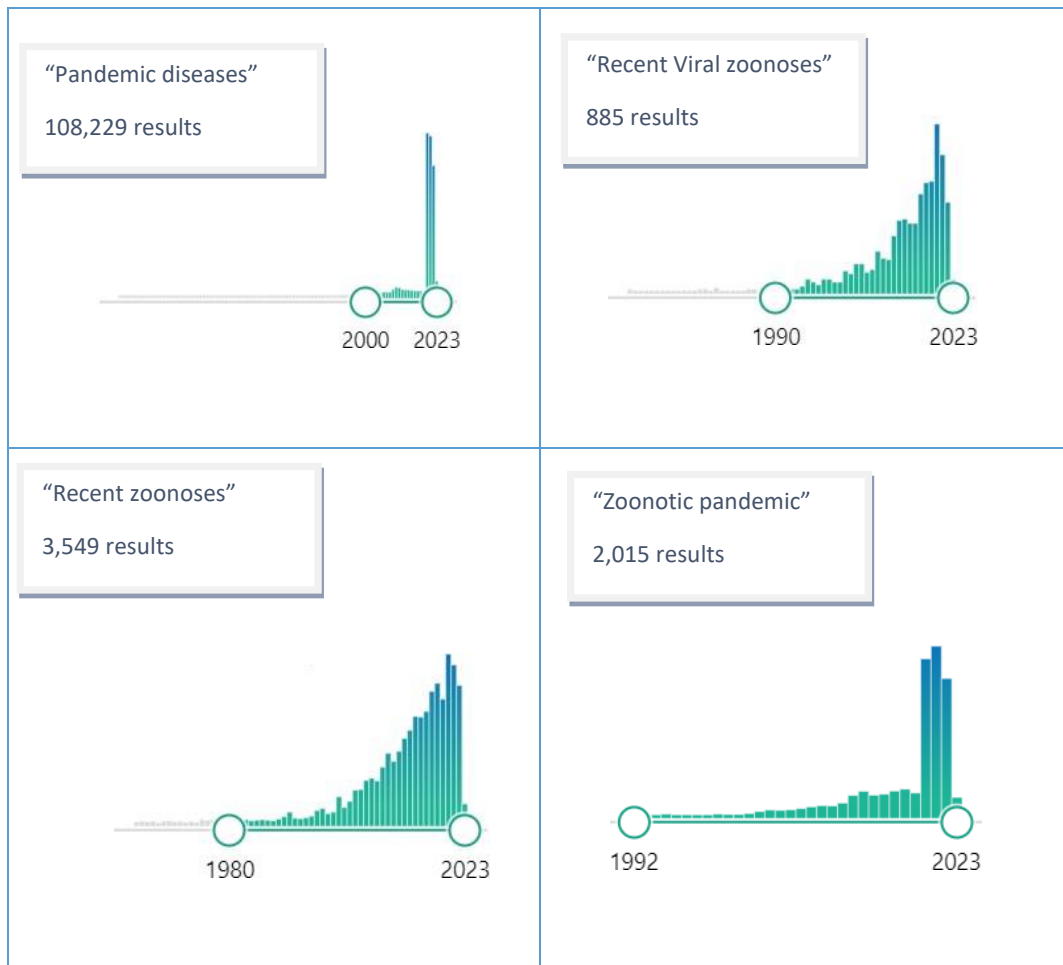


Figura 5. Evolución del número de publicaciones encontradas entre los años 1980-2023 en Pubmed al introducir como criterios de búsqueda “recent zoonoses”, “zoonotic pandemics”, “recent viral zoonoses” y “pandemic diseases”. (Figura de elaboración propia)

Por lo tanto, esta revisión bibliográfica se centra en aquellas enfermedades de origen vírico que han supuesto un reto a nivel sanitario en las últimas décadas a nivel global, y que tienen un principal punto en común: son zoonosis.

2. Objetivos

El objetivo fundamental de este Trabajo de Fin de Grado es revisar las pandemias zoonóticas recientes, ya que supone un reto sanitario a nivel global.

Para alcanzar este objetivo general se han abordado los siguientes objetivos concretos:

- Definir el concepto “pandemia” y revisar las más recientes
- Demostrar que las últimas pandemias han sido víricas y de origen zoonótico, aunque a lo largo de la historia también han ocurrido pandemias bacterianas
- Analizar las pandemias provocadas por los siguiente virus: VIH, Gripe A H1N1, SARS-CoV-2.
- Explicar y revisar la estructura, epidemiología, patogenicidad, diagnóstico, tratamiento y prevención de los siguientes virus: Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la gripe a H1N1 Y SARS-CoV-2.
- Presentar las perspectivas futuras relacionadas con la infección por VIH y SARS-CoV 2.
- Mostrar las perspectivas a nivel mundial en relación a enfermedades de origen zoonótico.

3. Metodología

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha consultado artículos, principalmente en inglés, procedentes de las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, Elsevier. Además, en menor medida se ha obtenido información del centro de control de enfermedades contagiosas (Communicable Disease Center, CDC) y de la organización mundial de la salud (OMS)

Las palabras claves que se han utilizado como criterio de búsqueda: “zoonotic disease”. “recent zoonoses”, “zoonotic pandemic”, “Pandemic”, “HIV”, “HIV pandemic”, “AIDS”, “AIDS treatment”, “H1N1 Influenza”, “H1N1 pandemic”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19 pandemic”, “covid vaccination”, “one health”.

En cuanto a los criterios de selección, se han aplicado los siguientes filtros: Artículos con libre acceso, en inglés. Aunque, en menor medida, se han consultado artículos en español, preferentemente con menos de 10 años de antigüedad. Sin embargo, de forma más limitada también se han incluido algunos publicados hace más de 10 años.

4. Resultados

4.1 1981-ACTUALIDAD: PANDEMIA DE VIH/SIDA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, más conocido como SIDA, ha sido uno de los retos sanitarios más relevantes desde finales del siglo XX hasta la actualidad. El virus responsable de esta enfermedad es el virus de inmunodeficiencia humana o VIH.

Fue detectado por primera vez a principios de los años ochenta y en junio de 1981 la OMS informó sobre los primeros casos de una extraña enfermedad que más tarde se identificó como SIDA. Se observaron en varios jóvenes que habían desarrollado sarcoma de Kaposi y diversas enfermedades oportunistas, entre ellas neumonía por *Pneumocystis carinii*. A más de 40 años de su descubrimiento, aún no se ha decretado el fin de la pandemia. (OMS, 2023) (Sharp y Hahn, 2011)

4.1.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS

A diferencia de otros virus con los que la humanidad estaba acostumbrada a tratar, este nuevo virus no se transmitía por vía respiratoria. El VIH se transmite mediante vía sexual, sanguínea y materna. Actualmente la mayor parte de las infecciones son causadas por contagio a nivel sexual. (CDC, 2022)

El VIH fue identificado por primera vez en 1983. Se trata de un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus. Su estructura esférica mide aproximadamente 110nm de diámetro y el genoma está compuesto por dos cadenas de ARN monocatenario de polaridad positiva. A su vez, los provirus de VIH cuentan con genoma de ADN generado mediante la transcripción inversa del ARN viral gracias a la presencia de una enzima, la transcriptasa inversa. En su genoma encontramos la región Gag, que codifica proteínas de membrana (MA, p17), proteínas de la cápside (CA, p24), de la nucleocápside (NC, p7) y una proteína estabilizadora de ácidos nucleicos, la región Pol responsable de las enzimas necesarias para el proceso de replicación (Entre ellas: Proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). Por último, la región ENV, la cual codifica las glicoproteínas externas (gp 120 y gp41) responsables de la unión del virus a los receptores CD4 de la célula huésped situadas en la envoltura vírica, que a su vez está formada por una membrana lipídica decorada con proteínas derivada de la célula huésped. Además, encontramos regiones que codifican proteínas reguladoras (Tat, Rev) y proteínas accesorias (Nef, Vif, Vpu, Vpr).(Watts et al., 2009)

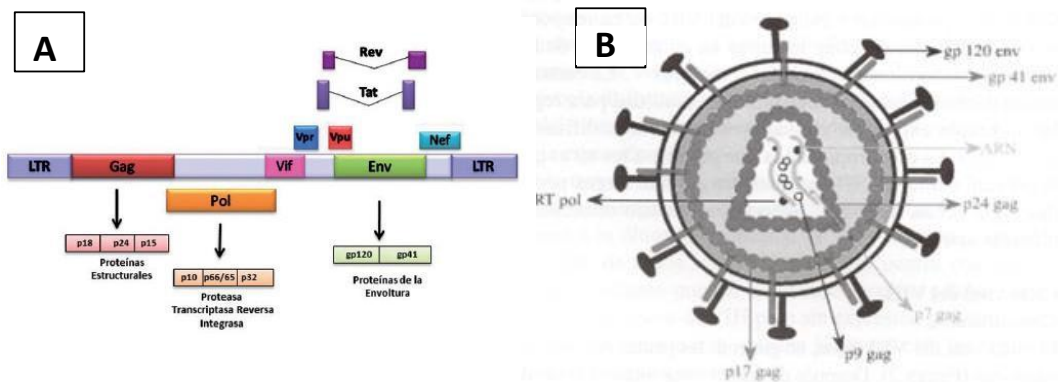


Figura 6A. Se muestra la estructura del genoma del VIH-1, aparecen las regiones Gag, Env, Pol junto a las proteínas que codifican y las proteínas accesorias. (Arroyave et al., 2013)

Figura 6B. Estructura del VIH-1. (Santana et al., 2003)

Se puede clasificar en dos tipos: VIH-1 Y VIH-2. Ambos comparten una similitud genómica del 40-50% y provienen de saltos inter-especie de virus que en un principio afectaban a simios africanos. El VIH-1 es más virulento y es el causante de la mayoría de las infecciones. Dentro del VIH-1 encontramos cuatro grupos (M, O, N Y P). El grupo M ha sido el más diseminado a lo largo de la pandemia y se subdivide en nueve subtipos (A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K). Cada grupo presenta una distribución geográfica distinta y provienen de diferentes primates; Los grupos M y N surgieron de retrovirus de chimpancés mientras que los grupos O y P provienen de retrovirus de gorilas. (Delgado, 2011)

4.1.2 PATOGENIA DEL SIDA

Cuando el virus penetra en el organismo comienza la primera fase de la enfermedad, la fase aguda. Pueden aparecer síntomas similares a los de una gripe durante semanas o meses (malestar, fiebre, dolor muscular), o puede ser un proceso asintomático. En esta primera fase la persona infectada presenta gran cantidad de virus en sangre y el riesgo de transmisión es elevado. La segunda fase se denomina fase de latencia o fase crónica, puede durar años y durante este tiempo el VIH destruye los linfocitos T CD4. La persona puede no presentar síntomas y si no recibe tratamiento se producirá una disminución gradual de defensas que inhabilitaran el sistema inmune del huésped y dará lugar a la tercera etapa, SIDA. Esta última etapa se caracteriza por la aparición de infecciones provocadas por organismos oportunistas (bacterias, virus u hongos) o de diferentes cánceres que presentan poca incidencia como son el sarcoma de Kaposi o el linfoma de Burkitt. (Parekh et al., 2018)

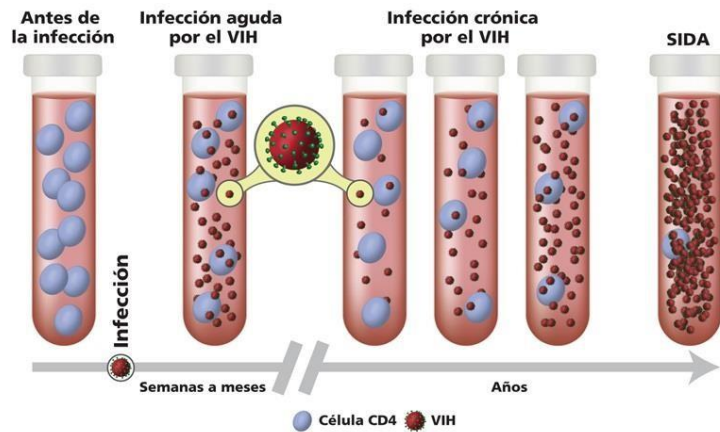


Figura 7. Evolución de la infección por VIH según sus fases. (HIVinfo, 2021)

4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SIDA

Se estima que actualmente hay más de 38 millones de personas viviendo con el VIH en todo el mundo, y que desde el comienzo de la pandemia unos 85 millones de personas han contraído la infección, de las cuales alrededor de 40 millones (los cálculos oscilan entre los 33,6 y los 48,6 millones) han fallecido por causas relacionadas con el VIH/sida. En 2021 murieron 650.000 personas, menos de la mitad que en 2010 (1,4 millones). A su vez cabe destacar que, en 2021, el 75% de las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento, lo que representa un gran logro en la lucha contra el VIH. (ONUSIDA, 2021)

Esto último es importante, ya que el tratamiento con antirretrovirales (TAR) alarga la fase de latencia y retrasa en gran medida el desarrollo del SIDA. Además, la esperanza de vida de un paciente infectado por VIH con recuento alto de linfocitos T CD4 y tratado con antirretrovirales cada vez se aproxima más a la de la población general (CoRIS, 2023).

Pese al aumento del porcentaje de personas que pueden acceder al TAR en las últimas décadas, si nos centramos en países subdesarrollados podemos ver como el SIDA sigue siendo una de las principales causas de muerte, principalmente entre los más jóvenes (el contacto sexual a estas edades es más frecuente). Esto se debe a que en países con bajo nivel económico el tratamiento es mucho más inaccesible. (Croxford et al., 2017)

Tabla 1. Muestra el número y la proporción de hombres y mujeres clasificados por intervalos de edad diagnosticados de VIH entre 1997 y 2012 en Inglaterra y Gales, datos tomados de (Croxford et al., 2017)

	Total= 88994	Hombres= 56593	Mujeres= 32400
Edad media a la que fueron diagnosticados	34	36	32
Intervalo de edad			
15-24	9821 (11%)	5273(9%)	4548(14%)
25-34	35196 (40%)	20515 (36%)	14681 (45%)
35-44	28110 (32%)	19132 (34%)	8977 (28%)
45-54	11074 (12%)	8057 (14%)	3017(9%)
55-64	3716(4%)	2783(5%)	933(3%)
≥65	1077 (1%)	833(2%)	244(1%)

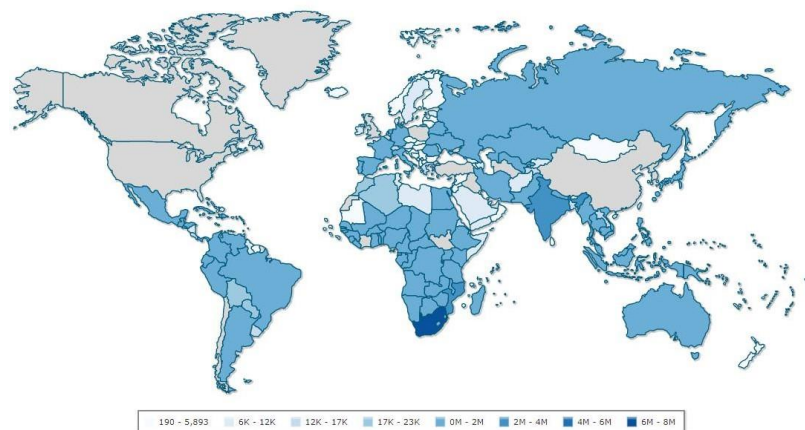


Figura 8. Esta figura muestra un mapa en el que se refleja el número de personas que vivían con VIH a finales de 2019. A mayor tonalidad de azul, mayor es el número de personas infectadas, observamos que el país más afectado es Sudáfrica. (Indexmundi, 2020)

4.1.4 POBLACIÓN Y PRÁCTICAS DE RIESGO:

Cualquiera puede estar expuesto a la infección por VIH, independientemente de su orientación sexual, raza, género o edad. Pero existen ciertos comportamientos que aumentan el riesgo de contraer el virus, entre ellos; Mantener relaciones sexuales sin preservativo, padecer otra infección de transmisión sexual, compartir jeringuillas para consumir drogas inyectables o recibir transfusiones sanguíneas sin garantía de seguridad. (OMS, 2022)

4.1.5 ESTIGMA SOCIAL ALREDEDOR DEL VIH:

A principio de los ochentas con la aparición de los primeros casos de VIH, comenzó el rechazo y el miedo por parte de la sociedad a todo lo que englobara dicha infección. En concreto los medios de comunicación relacionaban constantemente la enfermedad con los homosexuales, haciendo referencia al VIH como “cáncer rosa” o “cáncer gay”, lo que provocó que se vinculara a la población homosexual, transexual y bisexual directamente con la enfermedad y acentuó la discriminación hacia estos colectivos. Desde el inicio de la pandemia se ha luchado para que el tema de la infección por VIH deje de ser un tema tabú, muchas celebridades han reconocido ser seropositivos o incluso padecer SIDA, lo que ha contribuido a visibilizar la lucha contra el virus y contra los prejuicios que rodean la enfermedad. (Ferlatte et al., 2022)



Figura 9 Portada de diario16 que muestra la discriminación captada en los medios de comunicación respecto el VIH. (Cesida, 2021)

En innumerables ocasiones a personas infectadas de VIH se le ha negado el acceso tanto a oportunidades laborales como prestaciones sociales o entrada a diversos países, oprimiendo así sus derechos. De la mano de este rechazo social aparecen problemas en cuanto al diagnóstico o tratamiento de la enfermedad, es decir, la discriminación percibida por personas posiblemente infectadas hace que aumente el miedo y la vergüenza al someterse a diagnóstico o seguimiento terapéutico. (Campillay et al., 2019)

Tras la realización de diversos estudios en 2008, 2012 y 2021 por parte del Ministerio de Sanidad, CESIDA y la Universidad de Alcalá se ha demostrado que la sociedad española ha adquirido mayores conocimientos sobre el virus y ha disminuido los prejuicios hacia personas infectadas por él desde el primer estudio hasta el último. Aun así el 12,6% de los participantes siguen relacionando el sida con unos colectivos determinados. (Gilabert, 2023)

4.1.6 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Para descartar o detectar una posible infección por VIH es muy importante la realización de pruebas de diagnóstico. Actualmente existen diversas pruebas, algunas de ellas proporcionan el resultado en un tiempo breve que permite la rápida actuación para dar comienzo al tratamiento en el caso de que el resultado fuera positivo. Existen tres tipos de pruebas:

-Pruebas de anticuerpos: Detecta anticuerpos contra el VIH en muestras de saliva o sangre. Proporciona resultados en 30 minutos. Puede tardar de 3 a 12 semanas en dar positivo tras exposición, ya que se trata de una prueba serológica. (CDC, 2022)

-Pruebas de antígenos y anticuerpos: detectan tanto antígenos como anticuerpos contra el virus. Implican la extracción de sangre. Pueden tardar de 2 a 6 semanas en dar positivo tras la exposición. (CDC, 2022)

- Diagnóstico molecular, pruebas de ácido nucleico: Sería el caso de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), detectan material genético del virus, ARN en este caso. Permite la transcripción de ARN a ADN complementario, para la posterior amplificación y detección del virus de manera más concreta que cualquier otra técnica. Tienen una alta sensibilidad y especificidad. Se extrae la sangre del paciente y es enviada al laboratorio. Se debe considerar cuando la exposición ha sido reciente (El ARN comienza a ser detectado 12 días después de contraer el virus) y el paciente presenta síntomas de infección tras haber dado negativo en otro tipo de pruebas. El resultado suele tardar un par de días. (CDC, 2022)

El antígeno que se detecta en estas pruebas es el p24, una proteína de la cápside del virus. Comienza a ser detectable en plasma de la segunda semana tras la infección, los niveles de

antígeno siguen aumentando y a partir del día 25-30 aparecen anticuerpos capaces de crear complejos con el antígeno (p24). Aproximadamente el día 50, el antígeno se elimina del torrente sanguíneo, pero los anticuerpos, en especial las IgG, siguen siendo un buen marcador de infección. (Hurt et al., 2017)

Tras la correcta realización de la prueba y en el caso de que el resultado sea positivo, se comienza a examinar la salud del paciente y se llevan a cabo otro tipo de pruebas para saber en que fase está la infección y para decidir cuál será el mejor tratamiento para esa persona en concreto: Recuento de linfocitos T CD4, medición de carga viral y prueba de farmacoresistencia para valorar que tratamiento es el más adecuado.

Valores del recuento de linfocitos CD4: Indicación del daño causado por el VIH en el sistema inmune del paciente.

Tabla 2. Muestra las diferentes necesidades de tratamiento según recuento de linfocitos CD4, información tomada de (Lozano y Domingo, 2011)

500-1200 células/microlitro de sangre	Paciente no infectado por VIH (Sistema inmune sano)
>350 células/microlitro de sangre	En general, no se recomienda tratamiento
<350 células/microlitro de sangre	Se recomienda tratamiento
<200 células/microlitro de sangre	Riesgo de infecciones oportunistas y aparición de enfermedades (SIDA)

Determinación de carga viral plasmática del VIH (Viremia plasmática): representa el número de copias de ARN del virus por mililitro. Valora el riesgo de transmisión en un determinado periodo de tiempo, de esa manera, por debajo de 1000 copias/mL se considera que la probabilidad de transmitir el virus es muy baja. Así mismo a medida que la infección avanza la carga viral aumenta. (Koller et al., 2015)

4.1.7 TRATAMIENTOS DISPONIBLES

El tratamiento antirretroviral (TAR) Consiste en una combinación de fármacos que tienen como objetivo impedir la replicación del VIH. Se recomienda empezar con esta terapia a toda persona seropositiva (se ha detectado anticuerpos contra el VIH en su organismo). El mayor objetivo del tratamiento es reducir la carga viral a niveles indetectables para disminuir el riesgo de transmisión del virus. Se usa una combinación de medicamento para reducir el riesgo de desarrollar resistencias. (Pau y George, 2014)

Actualmente existen 6 tipos de fármacos antirretrovirales contra el VIH y se clasifican según su mecanismo de acción:

-Inhibidores de la entrada y fusión del virus: Enfuvirtida (T 20).

Bloquea la fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula hospedadora, al unirse a HR1 de la glicoproteína gp41 situada en la cubierta viral. Su uso se reserva para pacientes con virus multirresistentes. Se administra por vía subcutánea, 90mg cada 12 horas rotando el sitio de inyección por la posible aparición de reacciones cutáneas. (Kitchen et al., 2008)

-Inhibidor del correceptor CCR5: Maraviroc

Se une de manera selectiva al correceptor CCR5, impidiendo la entrada del virus en las células con tropismo CCR5, no es activo frente a la infección por VIH-1 con tropismo CXCR4 o con tropismo dual (Es necesario un estudio de tropismo antes de iniciar el tratamiento, puede hacerse mediante métodos fenotípicos y genotípicos). La dosis indicada depende de las interacciones con los demás fármacos. (Woollard y Kanmogne, 2015)

-Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótidos. (ITIAN/ITIN/INTI)

Fue el primer grupo de antirretrovirales contra el VIH, en concreto, la Zidovudina en 1987. Son falsos sustratos de la enzima transcriptasa inversa, y tienen como objetivo inhibirla, frenando la retrotranscripción de ARN a ADN. Son profármacos que deben ser fosforilados en el interior de la célula para ser activos. La dosis recomendada de Zidovudina en terapia combinada con otros antirretrovirales es de 250 ó 300mg dos veces al día. (Langtry y Campoli-Richards, 1989)

Actualmente se encuentran comercializados cinco fármacos de este grupo además de la Zidovudina: Abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir

-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN/INNTI)

A diferencia de los ITIAN no necesitan ser fosforilados para estar activos, se unen directamente al sitio catalítico de la transcriptasa inversa bloqueándola. Están indicados para tratar la infección del VIH-1 (No activo frente subtipo O) pero no por VIH-2. Generan exantemas como efecto secundario principal, además de vómitos y diarreas. Efavirenz fue el primero en comercializarse y actualmente también pertenecen a este grupo: Etravirina, Nevirapina, Rilpivirina, Doravirina. (Ribera et al., 2011)

-Inhibidores de la integrasa (INI)

La integrasa es la enzima que permite la inserción del ADN vírico en el ADN del linfocito CD4. Los antirretrovirales de este grupo actúan bloqueando el proceso de integración, uniéndose al centro catalítico de la integrasa, este centro está compuesto por dos cationes de metal divalente que son la diana de estos fármacos. (McCormack, 2014)

El Raltegravir fue el primero en ser aprobado por FDA, tras él se incluyeron en este grupo el Elvitegravir y Dolutegravir. Los efectos secundarios más comunes son cefalea, mareo, náuseas y diarrea. (Hicks y Gulick, 2009)

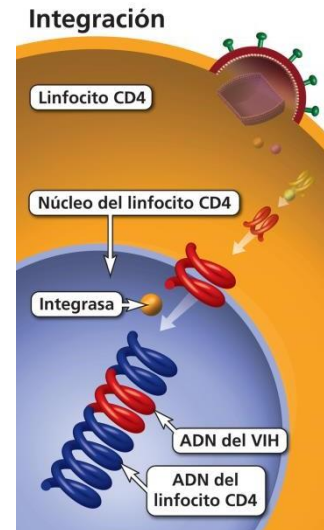


Figura 10. Función de la integrasa vírica del VIH. (Clinicalinfo.HIV.gov, 2023)

-Inhibidores de la proteasa (IP)

Son fármacos activos que presentan estructura peptídica e inhiben de manera competitiva la proteasa. Esta enzima está compuesta de 99 aminoácidos, y ejerce una función esencial en las fases finales de la maduración vírica, rompe las poliproteínas de los viriones inmaduros y las convierte en proteínas funcionales que dan lugar a un nuevo virus ya maduro y capaz de infectar. Los IP se unen al centro catalítico de la proteasa y bloquean su acción.

El uso de este grupo comienza en 1995 cuando la FDA aprueba Saquinavir. Posteriormente se incluyen: Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir y Fosamprenavir.

La terapia antirretroviral más recomendada está compuesta por dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido/nucleótidos acompañados de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo, un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la integrasa. Es primordial la evaluación continua de la adherencia terapéutica para valorar el tratamiento y observar la posible aparición de resistencias. (Lozano y Domingo, 2011)

4.1.8 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

La manera más efectiva de prevenir la infección por VIH es usar preservativo durante las relaciones sexuales. Además, es importante evitar compartir agujas o jeringas si se consumen drogas inyectables, cuchillas o cepillos de dientes. En cuanto a embarazadas infectadas por VIH la lactancia materna está desaconsejada. (De Cock et al., 2021)

Tras una serie de estudios publicados en 2005 y realizados en el sur y este de África, se observó que la circuncisión médica puede minimizar el riesgo de contagio de VIH, debido a que reduce la capacidad de fijación y penetración del virus en las células. (Flynn et al., 2007)

Además de los métodos profilácticos ya comentados, existe un tratamiento llamado Profilaxis Preexposición (PrEP). Se trata de un tratamiento diario con medicamentos antirretrovirales dirigido a prevenir la transmisión del VIH en pacientes con alto riesgo de contraer el virus. Es importante que el paciente que recibe este tratamiento sea seronegativo y que su uso se combine con prácticas de sexo seguro como el uso de preservativos. Actualmente existen dos comprimidos (Truvada® Y Descovy®) y un inyectable (Apretude) aprobados para usarse en este tratamiento:

-Truvada: comprimido compuesto por 200mg de emtricitabina (ITIAN) y 300mg de Tenofovir (ITIAN), indicado para aquellas personas con alto riesgo de contraer VIH al mantener relaciones sexuales con personas infectadas o mediante el consumo de drogas inyectables. (Coutinho y Prasad, 2013)

-Descovy: comprimido compuesto por Emtricitabina (ITIAN) y Tenofovir alafenamida (ITIAN) Indicado para adultos y adolescentes con riesgo de contraer VIH. No apto para mujeres cis u hombres trans que presenten riesgos de infectarse a través de relaciones sexuales vaginales. (D'Angelo et al., 2021)

-Apretude: inyectable compuesto por cabotegravir. Indicado para personas con peso superior de 35 kg con alto riesgo de infección por el virus. (Moyo et al., 2022)

En España, desde el 1 de noviembre de 2019 la profilaxis preexposición está financiada por el Sistema Nacional de Salud y se debe realizar un seguimiento de la PrEP cada 3 meses para valorar el grado de adherencia, valorar los posibles efectos e interacciones, dar consejo sobre salud sexual y descartar infección por VIH. (Mascort et al., 2020)

4.2 2009-2010: Pandemia de gripe A (H1N1)

A finales de marzo del año 2009 se detectaron en México y Estados Unidos casos graves de gripe, causados por una nueva cepa de gripe A, la cepa H1N1. El 11 de junio de ese mismo año la Organización Mundial de la Salud declaró esta enfermedad como pandemia, ya que se había propagado de manera internacional. (Tsoucalas y Sgantzios, 2016)

Esta cepa viral se denominó gripe porcina, debido a que cinco de sus ocho segmentos son de origen porcino. A diferencia de la gripe estacional, afectó en mayor medida a niños y

adolescentes y el mayor número de casos se presentó en pacientes jóvenes de entre 12 y 17 años. (Girard et al., 2010) (Da Costa et al., 2020)

A pesar de ser la primera pandemia de gripe del siglo XXI, en el siglo pasado tuvieron lugar tres pandemias provocadas por virus de gripe A. La primera y la más letal en 1918, la “gripe española” causada por un virus de la cepa H1N1, en 1957 la “gripe asiática” por el subtipo (H2N2) y en 1968 a causa de la infección por el virus de la gripe A (H3N2) la “gripe de Hong Kong”. (Vaqué Rafart et al., 2009)

4.2.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS

El virus de la gripe H1N1 pertenece a la familia Orthomyxoviridae y al género Influenzavirus A, cuenta con un genoma de ARN monocatenario segmentado en ocho regiones que codifican 11 proteínas diferentes: hemaglutinina y neuraminidasa, ARN polimerasas (PB2, PB1, PB1-F2, PA Y PB), proteínas que forman la cápside (M1, M2), Proteínas no estructurales NS1 y NS2. Las cepas de gripe A se clasifican según los tipos de hemaglutinina y neuraminidasa que aparecen en la envoltura vírica. (Talledo y Zumaeta, 2009).

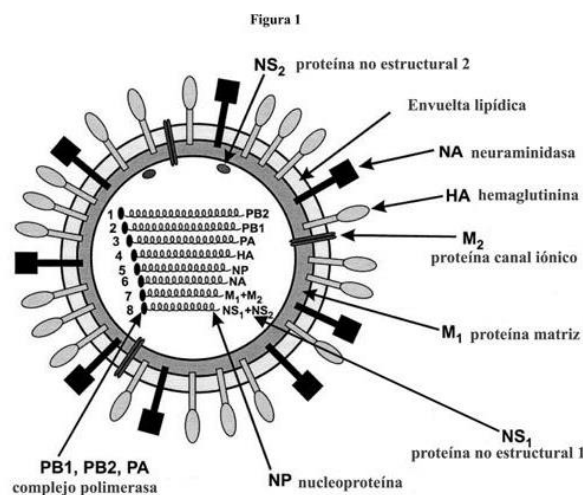


Figura 11. Estructura del virus de la gripe A H1N1 tomada de (Cuevas González-Nicolás et al., 2010)

Este tipo de virus está en constante evolución debido a dos tipos de mutaciones:

-Deriva antigénica: son aquellas que se deben a los errores de replicación y a la que están sometidas las proteínas de la envoltura. Además, son las responsables de las epidemias estacionales.

-Cambio antigénico: se produce cuando ocurre una co-infección de cepas diferentes en la misma célula, como consecuencia se produce una recombinación genética y da lugar a una nueva cepa vírica. (Goyache et al.,2009)

El virus que causó la pandemia en 2009 presentaba la combinación de segmentos de parte de virus de la gripe diferentes, procedentes de virus de gripe porcina, de gripe aviar y de gripe humana. (Trifonov et al., 2009)

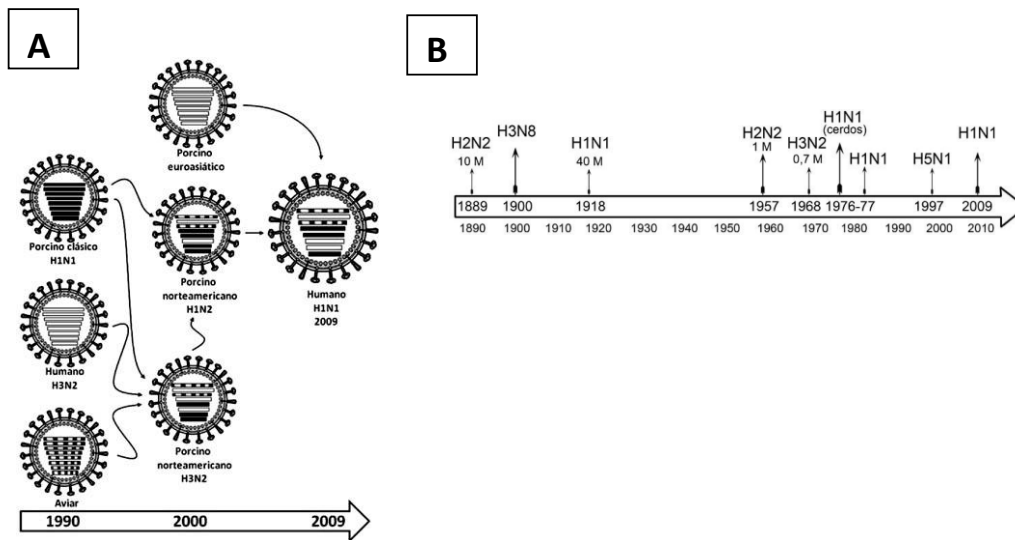


Figura 12A. Muestra el posible reordenamiento genético que provocó la aparición del virus de la gripe A de 2009, tomada de (Talledo y Zumaeta, 2009)

Figura 12B. Aparición de brotes provocados por virus de la gripe A en los últimos siglos, con el número de afectados en cada caso, tomada de (Talledo y Zumaeta, 2009).

4.2.2 PATOGENIA DE LA GRIPE A/H1N1

El virus de la gripe de 2009 afecta a las vías respiratorias superiores, la tráquea y en algunos casos las vías respiratorias inferiores, debido a la respuesta inflamatoria y al aumento de la producción de citoquina que induce el propio virus. Infecta principalmente a células epiteliales que cubren las vías respiratorias desde mucosa nasal hasta alvéolos. (Roychoudhury et al., 2020)

La unión del virus con la célula huésped depende de la presencia de ácido siálico, que se encuentra en la membrana celular y es reconocido por la hemaglutinina del virus. Tras la entrada en la célula diana y el ciclo replicativo, se crea un nuevo virión que permanece unido a la membrana celular y es liberado una vez que la neuraminidasa degrada el ácido siálico. (Salomon y Webster, 2009)

En cuanto a vías de transmisión, son las mismas que las de virus de la gripe estacional. La gripe porcina se transmite de persona a persona, por vía aérea tras haber estado expuesto a secreciones respiratorias procedentes de tos o estornudos del infectado. Además, puede contagiarse al poner en contacto manos y boca tras haber tocado un objeto contaminado. (Patel et al., 2010)

Los síntomas se manifiestan tras un periodo de incubación de entre 1 y 4 días (siendo lo más común 48 horas), estos pueden durar una semana y la persona infectada es contagiosa desde el día anterior a la aparición de los síntomas.

La sintomatología de la gripe pandémica de 2009 es similar a la de la gripe estacional, y puede variar desde casos leves o incluso asintomáticos a casos graves. Entre sus síntomas más comunes destacan: Fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta y fatiga. A pesar de ser menos comunes el vómito y la diarrea son síntomas que afectan a una cantidad significativa de pacientes. Esta enfermedad puede conllevar complicaciones en las que se incluyen bronquitis, sinusitis, otitis media. (Girard et al., 2010)

4.2.3 EPIDEMIOLOGÍA GRIPE A/ H1N1

Desde el comienzo de la pandemia, se observó que los grupos de edad más afectados fueron niños y adolescentes. Esto se atribuyó a que la población de mayor edad presentaba una inmunidad parcial al virus, ya que se detectó la presencia de anticuerpos en mayores de 60 años en el tiempo previo a la vacunación (Katz et al., 2009)

Según un estudio realizado durante la pandemia en Estados Unidos, el 87% de las muertes causadas por la gripe ocurrieron en menores de 65 años. En España los niños de entre 5 y 14 años acumularon una incidencia de 7.550 casos por cada 100.000 habitantes, siendo el principal grupo de afectados. Se estima que a nivel mundial esta enfermedad causó 201.200 muertes por problemas respiratorios, además de 83.300 muertes asociadas a fallos cardiovasculares a raíz de la infección vírica. (Dawood et al., 2012) (Larrauri Cámara et al., 2012)

El CDC desarrolló una serie de medidas de prevención frente al contagio de la gripe. Entre las medidas de carácter individual se incluían el cubrir nariz y boca al toser o estornudar con un pañuelo desechable, o en caso de no tener pañuelo, el CDC recomendaba cubrirse con la parte superior del brazo, el aislamiento de la persona infectada por el virus durante el desarrollo de la enfermedad y la higiene de manos. En cuanto a las medidas que se debían adoptar en centros de salud destacan, el control ambiental (ventilación de los espacios) y control de las visitas, además de gel desinfectante de manos a base de alcohol en las zonas más concurridas

y proporcionar mascarillas quirúrgicas a los pacientes, ya que el uso de una barrera física sería efectivo para disminuir la transmisión del virus a distancias cortas. (Woo, 2010) (Cowling et al., 2010)

4.2.4 DIAGNÓSTICO DE GRIPE A/H1N1

Tabla 3. muestra los métodos de diagnósticos disponibles para detectar la infección por Gripe A H1N1. Tabla de elaboración propia

Método de Diagnóstico	Muestra	Detección	Fiabilidad	Coste/tiempo	Referencias
Diagnóstico molecular- RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo, lavado bronquial, esputo...	ARN Vírico	Alta sensibilidad y especificidad	Coste elevado Resultados en 1-2 días	(Mello, 2010)
Detección de antígenos: Inmuncromatografía/inmunofluorescencia directa e indirecta.	Hisopado nasal, hisopado faríngeo.	Antígenos, proteínas víricas.	Alta especificidad Menor sensibilidad que RT-PCR	Bajo coste Resultados en 15-20 minutos	(Choi et al., 2011)
Cultivo viral	Hisopado faríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o esputo.	Efecto citopático en células de riñón canino	Alta sensibilidad	Coste elevado Resultados en 7-10 días	(Cheng et al., 2012) (Vemula et al., 2016)
Detección de anticuerpos	Los métodos serológicos no son recomendados ya que una muestra de suero no sería suficiente para detectar la presencia de anticuerpos frente al virus. (Pagarolas y Suñé, 2014)				

4.2.5 TRATAMIENTO DE GRIPE A/H1N1

Existen dos grupos de antivirales frente al virus de la gripe, los amantadanos (amantadina y rimantadina) que bloquean la proteína M2 (Proteína responsable de la liberación del genoma

vírico en la célula infectada), y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir), enzima que favorece la liberación de nuevas partículas víricas. (Martín-Aragón, 2007)

El virus pandémico de 2009 es resistente frente al primer grupo de antigripales, pero sensible a los inhibidores de la neuraminidasa. El tratamiento debe comenzarse durante las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad para que el beneficio sea máximo. (Sullivan et al., 2010)
Inhibidores de la neuraminidasa indicados para el tratamiento de la gripe A/H1N1:

Zanamivir (Relenza®): fármaco de administración vía inhalatoria que presenta una baja biodisponibilidad oral, indicado para mayores de 5 años, su tratamiento se basa en dos inhalaciones cada 12 horas durante un máximo de 5 días. En pacientes con enfermedades como el asma puede causar broncoespasmo, por lo que está desaconsejado su uso. (McKimm-Breschkin, 2013)

Oseltamivir (Tamiflu®): Fármaco de administración oral indicado en tratamiento y profilaxis de gripe A, a diferencia de zanamivir puede ser usado para pacientes mayores de un año en dosis de 75mg cada 12 horas para tratamiento y 75 mg al día para profilaxis durante un máximo de 5 días. (Kaiser et al., 2003)

Peramivir (Rapivab®): infusión intravenosa administrada una sola vez durante los 2 días posteriores al inicio de los síntomas gripales. Se aprobó durante la pandemia con una autorización de uso de emergencia. Indicado para el tratamiento de la gripe sin complicaciones en mayores de dos años. (National Institute of Diabetes and Digestive y Kidney Diseases, 2012)

4.2.6 VACUNACIÓN FRENTE GRIPE A/H1N10

Elaborar una vacuna frente al virus de la gripe supone un desafío anual debido a que la deriva antigénica y las constantes mutaciones que sufre el virus puede alterar la eficacia de la vacuna. (Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015)

El 16 de noviembre de 2009 comenzó en España el periodo de vacunación frente a la gripe A/H1N1, se administraron tres tipos de vacunas que habían sido aprobadas en nuestro país: Focetria®, Pandemrix® y Panenza®, son vacunas monovalentes de virus inactivados, las dos primeras contienen adyuvantes (Sustancia con propiedades inmunoestimuladoras). Focetria® contiene como adyuvante el MF59C.1, una emulsión de aceite en agua con escualeno y estaba recomendada a niños de 6 meses a 17 años y a mayores de 60, mientras que Pandemrix® utiliza como adyuvante el AS03 el cual incluye escualeno, polisorbato y α -tocoferol. A diferencia de las dos anteriores, Panenza® es una vacuna sin adyuvante es la más segura para administrar en embarazadas. (Ko y Kang, 2018) (EMA, 2018) (Cohet et al., 2019)

Al comparar la tasa de vacunación frente a la gripe pandémica de 2009 con la de la gripe estacional, se observó que era significativamente menor, esto puede atribuirse a la falta de conocimiento sobre las vacunas que fueron aprobadas el mismo año. (Castilla et al., 2011)

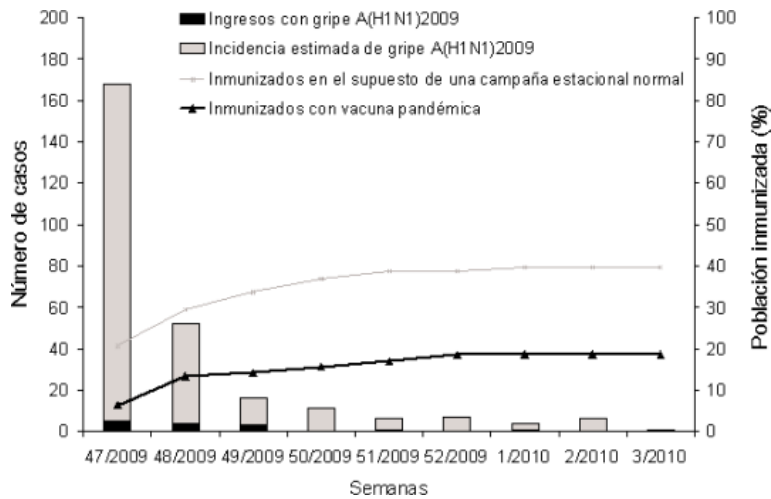


Figura 13. Casos e ingresos hospitalarios por Gripe A/H1N1 y la proporción de la población inmunizada suponiendo una cobertura similar a la de la vacunación de gripe estacional en un estudio realizado en Navarra . Figura tomada de (Castilla et al., 2011)

4.3 2020- Actualidad: Pandemia COVID-19

La última pandemia de la que hablaremos en esta revisión bibliográfica es la causada por un nuevo coronavirus bautizado como Sars-Cov-2 (Síndrome respiratorio agudo severo) que aún sigue vigente en la actualidad.

En diciembre de 2019, se identificaron en la ciudad China de Wuhan casos de neumonía vírica atípica de origen desconocido. Varios de estos pacientes coincidían en haber trabajado en el mercado de mariscos y vida animal silvestre de Huanan, lo que llevó a sospechar de una posible zoonosis. (Mojica-Crespo y Morales-Crespo, 2020)

Tras tomar muestras y secuenciar el genoma del agente causante se observó que se trataba de una infección por un virus perteneciente a la familia Coronaviridae, denominado Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo y a la enfermedad se le llamó COVID-19. Se encontraron similitudes entre esta nueva enfermedad y las causadas anteriormente por otros tipos de coronavirus, en 2003 por el (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio oriente (MERS-CoV) en 2012. Estos tipos de virus residen principalmente en un reservorio animal entre los cuales predomina el murciélago, pero al evolucionar han logrado adaptarse e infectar a los humanos provocando importantes emergencias sanitarias. (Kahn y McIntosh, 2005) (Serrano-Cumplido et al., 2020)

El primer caso de COVID-19 en España se detectó el 31 de enero de 2020 en la isla de la Gomera y la Organización Mundial de la Salud declaró el inicio de la pandemia de Covid-19 el 11 de marzo de ese mismo año. Solo tres días después el Gobierno de España declaró el estado de alarma imponiendo medidas de cuarentena y distanciamiento social. (Mojica-Crespo y Morales-Crespo, 2020) (Sharma et al., 2021)

4.3.1 ESTRUCTURA DEL SARS-CoV 2

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario encapsulado que se dividen en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus identificados en humanos pertenecen a los géneros alfa y beta. En este último encontramos SARS-CoV 1, SARS-CoV 2 y MERS. El genoma de SARS-CoV-2 contiene aproximadamente 30.000 pares de bases y puede dividirse en tres tercios. Los dos primeros tercios codifican la replicasa viral y el último codifica las cuatro proteínas de superficies principales, la proteína S (Spike) se encuentra en la envoltura lipoproteica y es responsable de la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, proteína M, N y E que participan en el ensamblaje del virus y genes de las proteínas accesorias como la hemaglutinina esterasa (HE) que potencia el ingreso y a patogénesis del virus. (Lam-Cabanillas et al., 2021) .

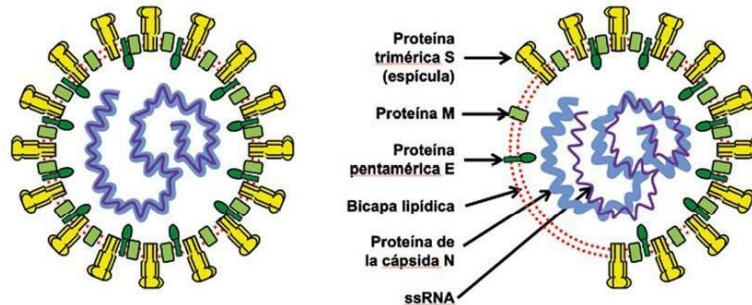


Figura 14. Estructura del SARS-CoV-2, señalando las proteínas estructurales, tomada de (Ruiz-Bravo et al., 2020)

En el análisis filogenético del virus se observa que está relacionado con el SARS-CoV hallado anteriormente en murciélagos. Estos animales son considerados el origen del virus por muchos científicos, pero se ha estudiado un huésped intermedio, el pangolín, ya que dos coronavirus responsables de provocar la enfermedad en este animal comparten una alta similitud con el SARS-CoV-2. Tras observar el genoma del virus se reconocen posibles recombinaciones, por lo

que es posible que este último coronavirus sea el resultado de recombinación genética entre un coronavirus de pangolín y otro de murciélago. (Hu et al., 2021)

4.3.2 PATOGENICIDAD DEL SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus utiliza el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 como diana para infectar las células humanas, al aumentar la angiotensina-2 la permeabilidad pulmonar aumenta y puede provocar daño pulmonar, ya que las células epiteliales alveolares tipo II presentan en su superficie este tipo de receptor.

La infección puede dividirse en tres fases. La primera fase comienza en la mucosa del tracto respiratorio superior, afectando la cavidad nasofaríngea pero no genera una respuesta inmune alta, la segunda fase implica la extensión del virus hacia las vías respiratorias mayores, bronquios y bronquiolos y la tercera fase implica la infección de los alveolos. La causa de la disfunción multiorgánica presentada en pacientes infectados de SARS-CoV-2 puede ser la existencia de estos receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 en tejidos extrapulmonares. (Manta et al., 2022)

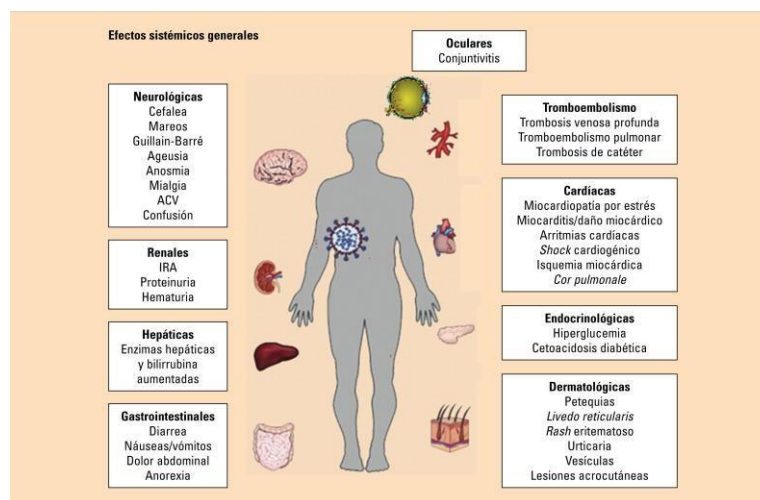


Figura 15. Manifestaciones clínicas sistémicas provocadas por la infección del SARS-CoV-2. Figura tomada de (Vázquez et al., 2022)

La principal vía de transmisión del virus es la respiratoria, de persona a persona por la disipación de gotitas al toser, estornudar o hablar. Además, la enfermedad puede contagiarse mediante contacto indirecto a través de manos o fómites contaminados con secreciones respiratorias de la persona infectada. El periodo de contagio comienza dos días antes de la presencia de los síntomas y disminuye los siete días posteriores. (Gil et al., 2021)

Una vez que el virus penetra en el organismo del paciente, el periodo de incubación por lo general es de 5 días, pero puede extenderse 14 días. A su vez el cuadro clínico de la COVID-19 puede ir desde infección asintomática a insuficiencia respiratoria grave. Siendo los síntomas más comunes fiebre, tos seca, astenia, mialgia, artralgias, escalofríos y cefalea. Además, el paciente puede presentar síntomas a nivel digestivo como diarrea, náuseas o vómitos. (Guo et al., 2020)

La manifestación clínica grave más común es la neumonía, caracterizada por presentar fiebre, tos, disnea e infiltrados en las imágenes del tórax. En los casos en los que la enfermedad se complica el paciente puede presentar insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, shock séptico, coagulación intravascular y fallo multiorgánico. (Ruiz-Bravo et al., 2020)

Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan frecuentemente factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa. Esto se podría explicar porque que tras la infección por el SARS-CoV-2 el sistema inmune se activa de manera excesiva y esto conlleva un aumento de la producción de citoquinas que activa el sistema de coagulación. (Gupta et al., 2020)

4.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SARS-CoV-2

La edad media de los infectados que se recogió en los primeros informes epidemiológicos generados en China se encontraba entre los 47 y 59 años, presentando mayor incidencia en pacientes masculinos. Se determinó que aquellos que presentaban mayor riesgo de padecer una enfermedad más severa eran los mayores de 60 años, los pacientes inmunocomprometidos, las mujeres embarazadas y los asmáticos. Además, existen factores que influyen en la evolución de la enfermedad y que la agravan, aumentando la tasa de mortalidad en pacientes que presenten comorbilidades previas, entre ellas, diabetes, hipertensión o cáncer. (Guan et al., 2020)

Desde que comenzó la pandemia hasta el mes de abril del año actual se han contabilizado más de 120.000 fallecidos a causa de la infección por este virus en España. (Ministerio de Sanidad, 2023) Para evitar la propagación de la enfermedad y frenar las defunciones causadas por este nuevo coronavirus la organización mundial de la salud recomienda la aplicación de medidas preventivas. Entre estas medidas encontramos: lavado de manos frecuente (incluyendo lavado con gel hidroalcohólico), evitar el contacto de manos con ojos, nariz o boca, mantener una distancia con las personas de al menos un metro y el uso de mascarillas como barrera física. (Dhar Chowdhury y Oommen, 2020)

4.3.4 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2:

Tabla 4. Métodos de diagnósticos disponible para detectar la infección por SARS-CoV-2. Tabla de elaboración propia.

Métodos de diagnósticos	Muestra	Detección	Fiabilidad	Coste/tiempo	Referencias
Diagnóstico molecular, RT-PCR	Hisopado o frotis nasofaríngeo, lavado broncoalveolar.	ARN vírico	Alta sensibilidad y especificidad	Elevado coste y equipo especializado Los resultados pueden tardar hasta 24 horas	(Velavan y Meyer, 2021) (CDC, 2020)
Detección anticuerpos: Inmunocromatografía lateral y Test ELISA.	Sangre, plasma o suero	Respuesta inmune del paciente	Poco efectiva en los primeros días de infección.	Resultados entre una y tres horas	(Gestoso-Pecellín et al., 2021)
Detección antígenos	Hisopado nasofaríngeo	Antígenos, proteínas víricas.	Más sensible en infecciones agudas	Bajo coste, resultados tras 15 minutos	(Gestoso-Pecellín et al., 2021)

4.3.5 TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Tras la pandemia la FDA autoriza el uso de ciertos antivirales para tratar la infección por SARS-CoV-2 leve o moderada en pacientes de alto riesgo.

Paxlovid® (Nirmatrelvir con ritonavir): es un inhibidor de la proteasa vírica, lo que impide la replicación del virus, desarrollado por Pfizer, fármaco administrado por vía oral. Se ha demostrado la reducción del riesgo de hospitalización o muerte en pacientes con el tratamiento durante los cinco días sucesores al inicio de los síntomas. (Najjar-Debbiny et al., 2022)

Veklury® (Remdesivir): es un profármaco, análogo de adenosina trifosfato que inhibe la ARN polimerasa vírica. Se administra por vía intravenosa y está indicado en adultos y pacientes pediátricos con peso mayor de 3,5 kg. Su tratamiento debe iniciarse durante los primeros 7 días tras la aparición de síntomas. (Lopardo, 2020)

Lagevrio® (Molnupiravir): Profármaco análogo de nucleósido (B-D-N4-Hidroxicitidina) que entorpece la replicación vírica. Se administra vía oral y su uso solo está indicado en adultos. Su administración debe iniciar dentro de 5 días posteriores a la aparición de síntomas. (Singh et al., 2021)

Al observar que ciertos pacientes afectados por la COVID-19 presentaban hiperinflamación debido a la “tormenta” de citoquinas que acompañaba el inicio de la infección y que desencadenaba el aumento de marcadores inflamatorios, se desarrollaron investigaciones dirigidas hacia las vías inflamatorias.

Algunos de los medicamentos los cuales se han probado su eficacia frente al SARS-CoV-2 son; la dexametasona, un corticoide que puede ser administrado vía oral o mediante inyección, Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo el receptor de interleucina 6 o Baricitinib, un inhibidor de JAK1 Y JAK2 (Asselah et al., 2021)

4.3.6 PREVENCIÓN DE LA COVID-19 (VACUNAS)

La situación de emergencia sanitaria que vivió el mundo desde el comienzo de la pandemia en marzo de 2020 aceleró el proceso de investigación y desarrollo para conseguir vacunas capaces de frenar el aumento de casos de COVID-19. A día de hoy existen cuatro tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2 pero solo tres de ellos están aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios:

Las vacunas de ARN mensajero codifican la proteína S del virus SARS-CoV-2, y tras su administración, se activa la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunológico. Algunas de las vacunas disponibles son Comirnaty® de Pfizer/BioNTech, que se administran en dos dosis con 21 días de diferencia, y Spikevax® de Moderna, que también se administran en dos dosis, pero con 28 días de diferencia entre ellas. (Marco et al., 2021)

Las vacunas con vectores virales se basan en la modificación de un adenovirus humano o animal al cual se le inserta el gen que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2. Vaxzevria® de AstraZeneca se administra en dos dosis con al menos cuatro semanas de diferencia, y Jcovden® de Janssen/Johnson & Johnson es una vacuna de dosis única. (Fiolet et al., 2022)

Por último, las vacunas basadas en proteína recombinante contienen la proteína S del SARS-CoV-2 y un coadyuvante que refuerza la respuesta inmunitaria. Una de estas vacunas es Novaxovid® de Novavax, que se administra en dos dosis con 21 días de diferencia. (Fiolet et al., 2022)

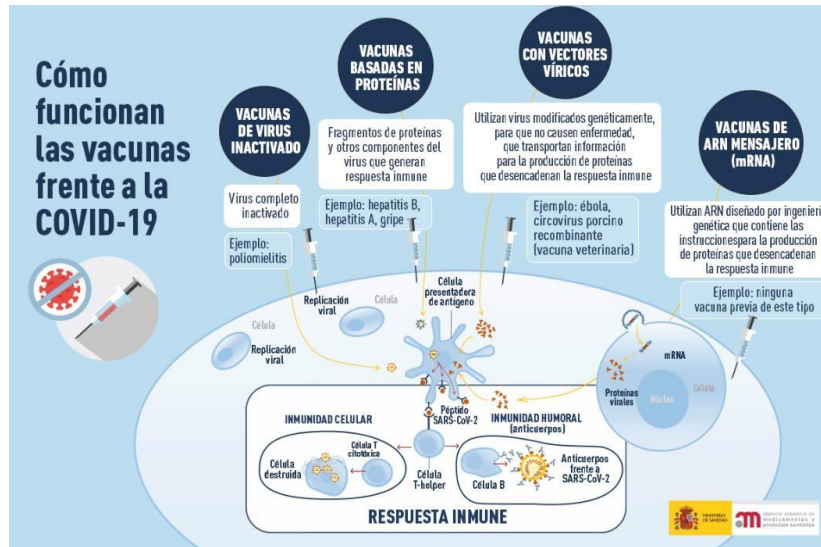


Figura 16. Los cuatro tipos de vacunas que existen frente al SARS-CoV-2 y se incluyen ejemplos de vacunas desarrolladas con la misma tecnología que existían previamente contra otras enfermedades. Tomada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

4.4 Perspectivas futuras frente nuevas pandemias zoonóticas

La reciente pandemia de COVID-19 vuelve a resaltar importancia de delimitar la relación entre humanos y los animales, que puedan ser posibles vectores de enfermedades, y sus ecosistemas. Para ello es necesario unificar la investigación y el desarrollo de virología y ecología con la vigilancia, el diagnóstico y la atención primaria. Para alcanzar los objetivos deseados se debe seguir las estrategias de “One Health”. (Sánchez et al., 2022)

Tras más de tres años, en mayo de 2023, la Organización Mundial de la Salud declaró el fin de la emergencia de salud pública internacional por la COVID-19. Sin embargo, esto no implica el fin de la pandemia, pero se considera un gran avance al reconocer la COVID-19 como una enfermedad ya establecida a nivel global. (World Health Organization, 2023)

Respecto a la pandemia provocada por el VIH a principios de los 80 y que aún sigue vigente, se ha propuesto de manera global unos objetivos para 2030 para poder decretar su fin. Los objetivos son que el 95% de las personas infectadas sean diagnosticadas y reciban tratamiento además de que mantengan una carga viral indetectable.

Este plan se resume en: Promover el uso de preservativos, ofrecer pruebas y tratamiento para VIH y otras ETS, ofrecer profilaxis, eliminar transmisión de madre a hijo, poner fin al estigma que engloba esta enfermedad e incrementar la financiación. (Ministerio de Sanidad, 2023)

5. Conclusiones

1. Las pandemias pueden ser causada por: Virus, bacterias, hongos y parásitos. Sin embargo, las pandemias que han tenido lugar estos últimos 40 años han sido de origen vírico.
2. Los virus causantes de las pandemias de las últimas décadas han sido de origen zoonótico. Son virus de ARN monocatenario y las enfermedades que han causado son: SIDA, Gripe y COVID-19.
3. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debilita el sistema inmunológico del huésped y ha ocasionado alrededor de 40 millones de muertes en todo el mundo. Es importante tomar medidas de prevención y realizar un diagnóstico rápido para implementar un tratamiento adecuado.
4. El virus de la Gripe A H1N1 que provocó la pandemia a principios de 2009, tiene la capacidad de evolucionar constantemente mediante deriva y cambio antigénico. Su estudio genómico reveló que era el resultado de la recombinación de virus de gripe porcina, aviar y humana. La población más afectada fueron niños y adolescentes.
5. La pandemia más reciente provocada por el SARS-CoV-2 se caracteriza por la amplia variedad de síntomas y por la rapidez con la que se abordó la investigación y el desarrollo de vacunas capaces de frenar la emergencia sanitaria.
6. La organización mundial de la salud (OMS) advierte la aparición de futuras pandemias de origen zoonótico y propone seguir las estrategias de "One health", para abordar de manera conjunta la salud humana, animal y medioambiental, con el objetivo de poner fin a las pandemias vigentes y prevenir las posibles futuras.

6. Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Información de vacunas autorizadas [en línea]. [Consultado en abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%E2%80%9119/informacion-de-vacunas-autorizadas/>
- Arroyave JC, Pujol FH, Navas MC, Cortés-Mancera FM. Interacción entre el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus GB tipo-C durante el estado de co-infección. *Revista Chilena de Infectología* 2013; 30: 31–41.
- Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology* 2021;74:168–84.
- Castilla J, Guevara M, García Cenoz M, Irisarri F, Arriazu M, Barricarte A. Impacto de la vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009 en Navarra: comparación de diferentes escenarios. *Rev Esp Salud Publica* 2011; 85:105–11.
- CDC. Formas en que se puede transmitir el VIH. Transmisión del VIH. Información básica. VIH/SIDA. 2022.[en línea].[Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/hiv-transmission/ways-people-get-hiv.html>
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD).2019.[en línea].[Consultado en 2023] Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.htm>
- Cesida. 40 años de los primeros casos de sida en el mundo. 2021. [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://cesida.org/blog/40-anos-de-los-primeros-casos-de-sida-en-el-mundo/>
- Cheng VCC, To KKW, Tse H, Hung IFN, Yuen K-Y. Two Years after Pandemic Influenza A/2009/H1N1: What Have We Learned? *Clinical Microbiology Reviews* 2012;25:223–63.
- Choi WS, Noh JY, Huh JY, Kee SY, Jeong HW, Lee J, et al. The Clinical Usefulness of the SD Bioline Influenza Antigen Test® for Detecting the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *Yonsei Med J* 2011;52:683–5.
- Clinical info hiv. Glosario del VIH/SIDA. [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/evolucion-de-la-infeccion-por-el-vih>
- Cohet C, van der Most R, Bauchau V, Bekkat-Berkani R, Doherty TM, Schuind A, et al. Safety of AS03-adjuvanted influenza vaccines: A review of the evidence. *Vaccine* 2019;37:3006–21.
- Coutinho B, Prasad R. Emtricitabine/tenofovir (Truvada) for HIV prophylaxis. *Am Fam Physician* 2013;88:535–40.
- Cowling BJ, Zhou Y, Ip DKM, Leung GM, Aiello AE. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiology & Infection* 2010;138:449–56.
- Cuevas González-Nicolás MT, Ledesma Moreno J, Pozo Sánchez F, Casas Flecha I, Pérez-Breña P. Gripe pandémica H1N1 (2009): Experiencia de la Red de Laboratorios de Gripe del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). *Revista Española de Salud Pública* 2010;84:481–95.
- D’Angelo AB, Westmoreland DA, Carneiro PB, Johnson J, Grov C. Why Are Patients Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (Truvada) to Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (Descovy) for Pre-Exposure Prophylaxis? *AIDS Patient Care STDS* 2021;35:327–34.
- Da Costa VG, Saivish MV, Santos DER, de Lima Silva RF, Moreli ML. Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics. *Journal of Infection and Public Health* 2020;13:1797–804.
- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases* 2012;12:687–95.

De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis* 2021;27:1553–60.

Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1–22.

Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:58–65.

Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy* 2020;11:3–7.

Duro Torrijos J.L, Tuells J. La «gripe española» según el diario España Médica. Elsevier. 2015; 16(2): 81-86.

Eubank A. During the 1918 Flu Epidemic, Pet Parents Put Masks on Their Cats. *Atlas obscura*. 2020 [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.atlasobscura.com/articles/pets- during-1918-influenza-epidemic>

Ferlatte O, Handlovsky I, Ridge D, Chanady T, Knight R, Oliffe JL. Understanding stigma and suicidality among gay men living with HIV: A photovoice project. *SSM - Qualitative Research in Health* 2022;2:100112.

Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C-J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28:202–21.

Flynn P, Havens P, Brady M, Emmanuel P, Read J, Hoyt L, et al. Circuncisión masculina para la prevención del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. *Pediatrics (Ed Esp)* 2007;63:183–4.

Galera RML, Domingo MRG, Pascuet ER, Junyent JM. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral 2001;25.

Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro clínico del Covid-19. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2021;32:20–9.

Gilbert JA. Creencias y actitudes hacia las personas con VIH en España. OMSIDA - Asociación para la ayuda a personas afectadas por el VIH/sida. [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.omsida.org/creencias-y-actitudes-hacia-las-personas-con-vih-en-espana/>

Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010;28:4895–902.

Goyache J., Alvarez J., Gonzalez S., Garcia N., Perez-Sancho M., Martinez I. y Dominguez L. Virus Influenza A H1N1. *Profesión Veterinaria*. 71:6-11. Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid. 200

Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.

Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7:11.

Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32.

Herek GM, Capitanio JP. AIDS Stigma and Sexual Prejudice. *American Behavioral Scientist* 1999;42:1130–47.

Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009;48:931–9.

HIVinfo. Visión general de la infección por el VIH. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>

Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141–54.

Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sex Transm Dis* 2017;44:739–46.

Indexmundi. HIV/AIDS people living with HIV/AIDS- World. [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.indexmundi.com/map/?t=0&v=35&r=xx&l=en>

Jamani J. A Look Back at How the Spanish Flu Ravaged Vancouver. *CoStar*. 2020 [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en <https://www.costar.com/article/956089820/a-look-back-at-how-the-spanish-flu-ravaged-vancouver>

Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005;24:S223.

Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:1667–72.

Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009;58:521–4.

Kitchen CM, Nuño M, Kitchen SG, Krogstad P. Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:433–9.

Ko E-J, Kang S-M. Immunology and efficacy of MF59-adjuvanted vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:3041–5.

Koller M, Fatti G, Chi BH, Keiser O, Hoffmann CJ, Wood R, et al. Risk charts to guide targeted HIV-1 viral load monitoring of ART: development and validation in patients from resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:e110–9.

Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Revista de La Facultad de Medicina Humana* 2021;21:417–32.

Langtry HD, Campoli-Richards DM. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1989;37(4):408-50

Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, Mateo Ontañón S de, Pozo Sánchez F, Ledesma Moreno J, Casas Flecha I. Epidemiology of the 2009 influenza pandemic in Spain. *The Spanish Influenza Surveillance System. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:2–9.

Lopardo GD. Remdesivir: su papel en el tratamiento de la COVID-19. *Revista Argentina de Salud Pública* 2020;12:18–18.

Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011;29:455–65.

MacMillan S. The seven deadly drivers of zoonotic disease pandemics. *ILRI*. 2017 [en línea]. [Consultado en febrero 2023] Disponible en: <https://clippings.ilri.org/2020/08/17/the-seven-deadly-drivers-of-zoonotic-disease-pandemics/>

Manta B, Sarkisian AG, García-Fontana B, Pereira-Prado V, Manta B, Sarkisian AG, et al. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología* 2022;24.

Martín-Aragón S. Gripe estacional. Prevención y tratamiento con antivirales. *Farmacia Profesional* 2007;21:56–60.

Mascort J, Carrillo R, Alastrue I, Zarco J, Aguado C, Rodríguez B, et al. Profilaxis pre-exposición de la infección por el VIH y Atención Primaria (AP). *Aten Primaria* 2020;52:137–9.

McCormack PL. Dolutegravir: A Review of Its Use in the Management of HIV-1 Infection in Adolescents and Adults. *Drugs* 2014;74:1241–52.

Mello WA de. La función del diagnóstico de laboratorio para la influenza. *Revista Pan-Amazónica de Saúde* 2010;1:191–3.

Ministerio de Sanidad - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. [en línea]. [Consultado en marzo 2023] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=6044>

Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen* 2020;46:65–77.

Morens D.M, FACUI A.S. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007; 195: 1018–1028.

Moyo E, Murewanhema G, Musuka G, Dzinamarira T. Long-Acting Injectable Drugs for HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis: Considerations for Africa. *Trop Med Infect Dis* 2022;7:154.

Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis* 2022:ciac443.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD) 2012. PMID: 31643176.

One Health In. Objetivos. [en línea] [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://onehealthin.com/objetivos/>

Organización mundial de la salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

Organización mundial de la salud. Peste. 2022 [en línea]. [consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/plague>

Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:480–90.

Osoro J. One Health. Colegio oficial de veterinarios del principado de Asturias. 2020 [en línea]. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://colegioveterinarios.net/2020/04/21/one-health/>

Pagarolas AA, Suñé TP. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias en el paciente adulto. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2014;32:51–6.

Parekh BS, Ou C-Y, Fonjungo PN, Kalou MB, Rottinghaus E, Puren A, et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2018;32:e00064-18.

Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104:128–42.

Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:371–402.

Piret J y Boivin G (2021) Pandemics Throughout History. *Front. Microbiol.* 11:631736.

Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:362–91.

Roychoudhury Shubhadeep, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury Shatabhisha, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:9411.

Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)* 2020;61:63–79.

Salomon R, Webster RG. The Influenza Virus Enigma. *Cell* 2009;136:402–10.

- Salzer SJ, Silver R, Simone K, Barton Behravesch C. Prioritizing Zoonoses for Global Health Capacity Building-Themes from One Health Zoonotic Disease Workshops in 7 Countries, 2014-2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23:S55-64.
- Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Revista de Diagnóstico Biológico* 2003;52:07-18.
- Sara Croxford, Aileen Kitching, Sarika Desai, Meaghan Kall, Michael Edelstein, Andrew Skingsley, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *The Lancet*, 2017, 2(1), E35-E46.
- Sattenspiel, L. Coevolution of Humans and Pathogens. En: Muehlenbein, M.P. Ed.: *Basics in Human Evolution*. 2015, Capítulo 30, páginas 415-426. Academic Press, ISBN 9780128026526.
- Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* 2021;13:202.
- Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006841.
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin (Proc)* 2010;85:64-76.
- Talledo M, Zumaeta K. Los virus Influenza y la nueva pandemia A/H1N1. *Revista Peruana de Biología* 2009;16:227-38.
- Trifonov V, Khiabanian H, Rabadan R. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *New England Journal of Medicine* 2009;361:115-9.
- Tsoucalas G, Sgantzios M. The 2009 influenza A virus subtype H1N1 pandemic, a glance from Greece. *Infez Med* 2016;24:259-64.
- UNAIDS. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. [consultado en febrero 2023]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- Unidad de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). RIS. [Consultado en febrero 2023]. Disponible en: https://www.redris.es/programa-2/-/asset_publisher/7IRIZPzu3aZI/content/unidad-de-la-cohorte-de-la-red-de-investigacion-en-sida-coris-
- Vaqué Rafart J, Gil Cuesta J, Brotons Agulló M. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). *Medicina Clínica* 2009;133:513-21.
- Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine (Madr)* 2022;13:3235-45.
- Velavan TP, Meyer CG. COVID-19: A PCR-defined pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;103:278-9.
- Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. *Viruses* 2016;8:96.
- Woo TM. 2009 H1N1 influenza pandemic. *J Pediatr Health Care* 2010;24:258-66; quiz 267-9.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2023 [en línea]. [consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- Zinsstag J, Schelling E, Waltner-Toews D, Tanner M. From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Prev Vet Med* 2011;101:148-56.