

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA ANIMAL**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: INFLUENZA AVIAR TIPO A SUBTIPO H5N1**

Memoria de Título presentada como parte  
de los requisitos para optar al TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO.

**VANIA KARINA AYAMANTE DÍAZ**

**VALDIVIA – CHILE**

**2008**

**PROFESOR PATROCINANTE**

Dr. Jorge Ulloa Huepe

Nombre

Firma

**PROFESOR CALIFICADOR**

Dra. Carla Rosenfeld Miranda

Nombre

Firma

**PROFESOR CALIFICADOR**

Dr. Germán Reinhardt Vater

Nombre

Firma

**FECHA DE APROBACIÓN:**

18 de Enero 2008

## ÍNDICE

Capítulo	Páginas
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6. BIBLIOGRAFÍA.....	40
7. ANEXOS.....	54
8. AGRADECIMIENTOS.....	60

## 1. RESUMEN

La influenza aviar es una infección viral, clasificada en la lista única de la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal), ocasionada por virus de influenza tipo A, miembro de la familia Orthomyxoviridae. Los virus de influenza A son causantes de problemas en aves, seres humanos y mamíferos. A partir de especies aviarias domésticas y silvestres en todo el mundo, se han aislado cientos de virus, pertenecientes a múltiples subtipos antigénicos basados en antígenos de superficie de Hemaglutinina (HA) y Neuroaminidasa (NA). Las infecciones entre aves domésticas o confinadas se han vinculado con una diversidad de síndromes patológicos que van desde la enfermedad subclínica a respiratoria superior leve, con bajas en la producción de huevo, o enfermedad generalizada aguda y mortal.

La Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (IAAP) es extremadamente contagiosa, multisistémica, conduce a elevada mortalidad y es causada principalmente por subtipos de Hemaglutinina H5 y H7.

En 1972, se demostró que el principal reservorio y el huésped natural para virus Influenza aviar de baja patogenicidad (IABP) eran aves acuáticas silvestres del orden Anseriformes. En 1979, el sitio de unión de la hemaglutinina se identificó como el mayor determinante de la virulencia de virus IAAP.

En 1997, una cepa altamente patógena de H5N1 surgió en el Sudeste asiático y se propagó a numerosos países de Asia, Oriente Medio, África y Europa. En Hong Kong ese año se comprobó que el virus IA H5N1 produce muertes en humanos por contacto directo, lo que la convierte no solo en una amenaza para la economía y bienestar animal sino más importante aún, para la salud pública.

El año 2002, en Hong Kong se registró la primera vez, mortalidad de aves silvestres como consecuencia de IAAP.

Los focos de IAAP causados por H5N1 en aves domésticas de Asia, África y Europa marcan la primera vez en la historia, que esta enfermedad afecta a tantos países originando con ello una gran pérdida económica por la cantidad de aves muertas y sacrificadas

**Palabras claves:** influenza aviar, alta patogenicidad, H5N1, pandemia.

## 2. SUMMARY

### REVIEW: AVIAN INFLUENZA TYPE A SUBTYPE H5N1

Avian influenza is a viral infection, classified on the single list of OIE (World Organisation for Animal Health), caused by influenza viruses type A, a member of the family Orthomyxoviridae. Influenza A viruses are causing problems in birds, humans and mammals. Hundreds of viruses belonging to antigenic multiple subtypes based on surface antigens haemagglutinin (HA) and Neuraminidase (NA) have been isolated from domestic and wild avian species from around the world. Infections among domestic or confined birds have been linked with a variety of pathological syndromes ranging from subclinical mild upper respiratory disease, low production of eggs, or acute and fatal disease.

The Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) is extremely contagious, multisystemic, leads to high mortality and is mainly caused by subtypes of haemagglutinin H5 and H7.

In 1972, it was shown that the main reservoir and the natural host for the virus of low pathogenicity avian influenza (LPAI) were wild waterfowl of the order Anseriformes. In 1979, the binding site of hemagglutinin was identified as the major determinant of virulence HPAI virus.

In 1997, a highly pathogenic H5N1 strain emerged in Southeast Asia and spread to many countries in Asia, the Middle East, Africa and Europe. In Hong Kong this year, it was found that AI virus H5N1 deaths occur in humans from direct contact, making it not only a threat to the economy and animal welfare but more importantly, to public health.

In the year 2002, Hong Kong recorded the first ever mortality of wild birds as a result of HPAI.

The outbreaks of HPAI caused by H5N1 in domestic birds in Asia, Africa and Europe mark the first time in history that this disease has affected so many countries thus causing great economic loss by the number of dead and slaughtered birds.

**Key words:** Avian influenza, highly pathogenic avian influenza, H5N1, pandemic.

### 3. INTRODUCCIÓN

La Producción Avícola mundial ha sufrido un fuerte impacto durante los últimos años debido a brotes de Influenza producido por virus influenza aviar tipo A de Alta Patogenicidad (IAAP) del subtipo H5N1, que ha difundido a varios países de Asia, Medio Oriente, Europa y África, constituyendo además una amenaza para la salud pública<sup>1</sup> (Linzitto y col 2005).

La enfermedad originada por cepas de alta patogenicidad de virus influenza, fue descrita por primera vez el año 1878 en Italia por Perroncito, comprobándose posteriormente que era producida por un agente filtrable (Centarmi y Savunozzi 1901). Schafer (1955), demostró que el agente filtrable era un virus Influenza tipo A (Calnek 2000), capaz de originar cuadros patológicos con elevada mortalidad en pollos, pavos y otras especies de aves (Acha y Szyfres 2003).

En aves de producción, dependiendo de la cepa, la enfermedad cursa con una infección respiratoria, con fiebre, que en ausencia de contaminación bacteriana secundaria es autolimitante en pocos días (Barnes y col 2003).

La introducción de una nueva cepa del virus en una determinada población, puede traer consecuencias graves. El virus cuando infecta a aves domésticas y mamíferos, muta con rapidez para adaptarse a la nueva población y durante ese proceso evolutivo, como consecuencia, pueden presentarse cambios biológicos muy importantes en el virus, que pueden resultar fatales para el huésped (Roncancio 2005).

En los últimos años la gravedad de la situación producida por el aislado H5N1 hace necesario, realizar una revisión de los aspectos históricos y epidemiológicos de la enfermedad que permitan una mayor comprensión de la ecología y evolución del virus, la relación del subtipo H5N1 y la posible transmisión a humanos y con ello determinar el riesgo de que este virus se convierta en pandémico con implicancia en la salud pública<sup>2</sup> (Katz 2003).

El presente trabajo pretende realizar una exhaustiva revisión y análisis bibliográfico de virus influenza aviar mediante:

- La recopilación de información acerca de la situación actual de influenza aviar a nivel mundial y relacionada especialmente con la cepa altamente patógena H5N1.
- Aportar datos ordenados, los que sirvan de ayuda a estudiantes y a servicios relacionados con el área de Salud Aviar y Salud Pública.

---

<sup>1</sup> <http://www.rlc.fao.org/prior/segalim/animal/aviar/pdf/ControlIAAP.pdf>

Revisado: 20/03/2007

<sup>2</sup> [http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/\\_www\\_pandemicflu\\_gov/general/index.html](http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/_www_pandemicflu_gov/general/index.html)

Revisado: 21/05/2007

Las proyecciones que se le adjudican a este trabajo son:

- Contar con un material de consulta resumido para los que deseen interiorizarse de la enfermedad.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 MATERIALES

#### 4.1.1 Fuentes de información

- Libros.
- Revistas científicas.
- Tesis.
- Información científica en internet.
- Bases de datos electrónicas disponibles en la página web de la Universidad Austral de Chile.
- SAG oficina Valdivia.
- Entrevistas personales con profesionales relacionados al tema. (Médicos Veterinarios, científicos, epidemiólogos).
- Asistencia a charlas de influenza aviar dictadas por profesionales del área pertenecientes al SAG, en la Universidad Austral de Chile.
- Información obtenida en el Laboratorio Central del SAG en Lo Aguirre localizado en el Km. 22 de la ruta 68, comuna de Pudahuel.

#### 4.1.2 Material de registro

- Registro de la información en PC particular modelo, Intel® Pentium® 4.
- Registro de información en PC de Instituto modelo, Intel® Pentium® III.
- Registro en Pendrive, modelo Data Traveler, marca Kingston de 128 mb.

### 4.2 MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, recopilando información relacionada con Influenza Aviar, principalmente de Estados Unidos, Asia y Europa, donde se han realizado los mayores estudios, enfocándose en aquella información referente a virus Influenza subtipo H5N1.

Se utilizaron como fuentes de información, libros, revistas y tesis existentes en la biblioteca central de la Universidad Austral de Chile, además de la información obtenida de buscador de Internet, como: Google (Google Académico). También se utilizaron artículos de revistas científicas de texto completo disponibles en las bases de datos enlazadas a SIBUACH, como son Isi Web of Science, Medline (National Library of Medicine), EBSCO Host Web (Research Databases) y Scielo (Scientific Electronic Library Online). Se obtuvieron textos completos en webs científicos como Pubmed, disponible en página:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed> y Elsevier, disponible en página: [http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws\\_home](http://www.elsevier.com/wps/find/homepage.cws_home)

Como principal fuente de información se utilizaron las revistas Avian Pathology, Avian Diseases, Journal of General Virology, Journal of Virology, Emerging Infectious Diseases, Hong Kong Medical Journal, Infectious Diseases.

Publicaciones en revistas científicas, médicas, adquiridos a través de la biblioteca central de la Universidad Austral de Chile, en bibliotecas ubicadas en Europa, Asia y Estados Unidos. Junto a artículos adquiridos en forma particular.

Para la búsqueda de información en Internet y en las bases de datos se utilizaron las siguientes palabras:

- Avian influenza.
- Avian flu.
- H5N1.
- Avian influenza wild bird
- Avian influenza wild waterfowl
- Low and High – Pathogenicity avian influenza
- Neuraminidase.
- Haemagglutinin.
- Control avian influenza.
- Vaccination avian influenza
- Replicación

La información utilizada desde Internet fue seleccionada de organizaciones reconocidas internacionalmente como, <http://www.who.int>, <http://www.ivis.org>, <http://www.fao.org>, <http://www.oie.int> y agrupaciones nacionales, como: <http://www.colegioveterinario.cl>, <http://www.sag.gob.cl>, <http://www.minsal.cl>, además de la información publicada por prestigiosas universidades como Universidad Austral de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile y Universidad de Chile, laboratorios tanto en Estados Unidos, Europa y Asia, dedicados a la investigación de Influenza aviar.

Toda la información recopilada fue incorporada a un computador personal, en el cual se ordenaron los datos, se sistematizó y procesó en función de los objetivos propuestos, para ser finalmente presentados en texto, cuadros y figuras ilustrativas de apoyo, que complementan esta investigación. Además, se confeccionó un glosario, en el que se explica en forma resumida, aquellos términos atinentes al tema del trabajo considerados de interés de desarrollar con mayor precisión, en especial para aquellos lectores legos en el tema. El glosario se adjunta en el punto 7 correspondiente a Anexos.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 ETIOLOGÍA

#### 5.1.1 Clasificación

Virus influenza, pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*, diferenciándose tres tipos antigénicos (A, B y C), de acuerdo a diferencias antigénicas en la nucleoproteína y proteína de la matriz viral (Fouchier y col 2003). Los virus influenza que afectan a las aves pertenecen al género *Influenzavirus A*. Los virus tipo A se dividen en subtipos de acuerdo a la naturaleza antigénica de la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA). Hay 16 HA (H1 a H16), la última descrita en 1999 y publicada en el 2005 (Fouchier y col 2005) y 9 NA (N1 a N9). En teoría todas las combinaciones de HA y NA son posibles de aislar en virus de aves (Alexander 2000).

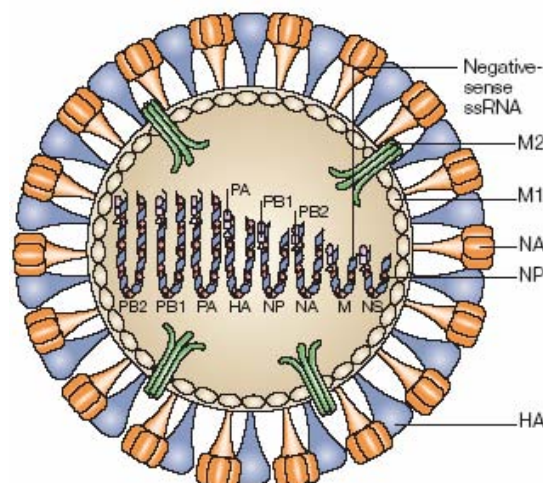
#### 5.1.2 Morfología

El virus es ARN, pleomórficos, de forma esférica o filamentosa, tamaño pequeño (80–120 nm) y simetría helicoidal. Alrededor del núcleo, se ubica la nucleocápside y sobre ésta, la envoltura, la cual está compuesta por una doble capa lipídica, en cuya superficie interna se localiza la proteína de la matriz (M). Esta proteína proporciona estabilidad al virión y crea un medio ambiente selectivo para la inclusión de proteínas codificadas por el virus, que resultan importantes en el estadio temprano de la replicación viral y que son diferentes según el tipo de virus (A, B o C) (Moorman 2003, Nicholson y col 2003, Treanor 2005 Wong y Yuen 2005). En ella se asientan las espículas, que corresponden a dos tipos de glicoproteínas de origen vírico, que permiten caracterizar los subtipos del virus influenza A. Las espículas tienen actividad hemaglutinante y de neuroaminidasa (Calnek 2000, Acha y Szyfres 2003).

El genoma del virus está fragmentado en 8 segmentos de cadena negativa (figura 1), compuestos por una molécula de ARN viral, el cual codifica para 10 proteínas: proteínas de polimerasa (PB1, PB2 y PA), proteína de nucleocápside (NP), hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), proteína de la matriz (M1 y M2) y proteínas no estructurales (NS1 y NS2).

La segmentación del genoma viral permite una redistribución, cuando dos virus diferentes de influenza infectan una célula, pudiendo generar en potencia 256 virus descendientes genéticamente distintos (Capua y Alexander 2004). La información disponible sugiere que los segmentos del genoma no poseen un orden predeterminado para formar nuevos viriones sino que estos segmentos son incorporados al azar en viriones maduros, un proceso que sólo rara vez podría dar como resultado un virión que contenga todos los segmentos del genoma necesarios para generar la infección. Esto podría explicar que la mayor capacidad de infección está determinada por la presencia de una mayor proporción de viriones de influenza, aumentando la probabilidad de una alta redistribución genética. (Nicholson y col 2003, Treanor 2005).

Este proceso que ocurre al azar explicaría también la gran frecuencia de reordenamiento de segmentos de ARN entre dos virus de influenza, que ocurre cuando las células son infectadas en forma simultánea con dos subtipos de virus influenza (Webster y Hulse 2004). Al estar sumados, se complementan dos o más partículas virales, mientras que, si se presentaran aislados podría no producirse la infección, si cada uno careciera de uno o más segmentos de ARN (Moorman 2003, Roncancio 2005).

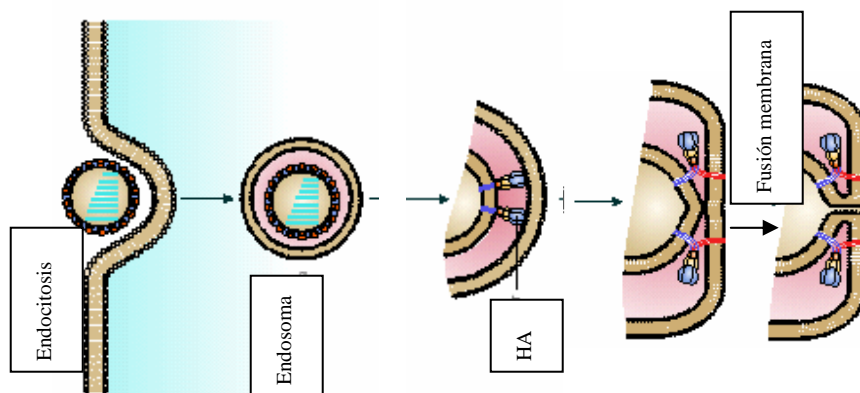


**Figura 1:** Virus Influenza: proteínas de la matriz 2 (M2), proteínas de la matriz 1 (M1), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), hemaglutinina (HA) (Horimoto y Kawaoka 2005).

### 5.1.3 Replicación

Se inicia mediante la fijación del virus a receptores de la célula, que se lleva a cabo mediante la interacción de una región de la HA (Linzitto y col 2005), que se conoce como ligando, con el sitio receptor de la célula. Los virus se unen a receptores de glucoproteínas (Ácido siálico), molécula que se encuentra en la porción distal de los oligosacáridos y glicolípidos que forman el glicocáliz de las células (García-García y Ramos 2006). El virus penetra a la célula por endocitosis, es transferido a un endosoma donde es expuesto a un medio con pH bajo, que provoca un cambio conformacional en la HA (Pinto y Lamb 2006), que facilita la unión de la envoltura viral y la membrana del endosoma (Horimoto y Kawaoka 2005). En la liberación desde el endosoma participa la proteína viral M2 que facilita la entrada de iones de hidrógeno al virión y permite así la fusión y liberación de la nucleocápside al citoplasma para migrar al núcleo (Bui y col 2000, Treanor y col 2002) (figura 2).

La secuencia bioquímica del genoma parece ser el determinante de la especificidad de huésped que el virus puede infectar (Jofré y col 2005).



**Figura 2.** Mecanismo de replicación, de un virus influenza (Harimoto y Kawaoka 2005).

La nucleocápside se desplaza hasta el núcleo donde el ARN viral no actúa como ARN mensajero, dado que su información tiene polaridad negativa (Flick y Hobom 1999). El problema de la síntesis de ácido nucleico y proteínas virales se resuelve con la síntesis de un ARN de polaridad positiva que sirve como molde para la síntesis de nuevas moléculas de ARN con polaridad negativa, las cuales constituyen el ARN genómico y además actúan como ARN mensajero en la síntesis de proteínas virales (Deng y col 2005).

Para sintetizar el ARN de polaridad positiva que es complementario al ARN genómico, se utiliza una ARN polimerasa ARN-dependiente, enzima que forma parte del virión y que posteriormente es sintetizada como una proteína viral, puesto que la información genética para esta proteína está contenida en el ARN viral (Collier y Oxford 2000). Estos procesos se resumen del siguiente modo:

- ⊕ ARN - → ARN +
  - ⊕ ARN + → PROTEÍNAS
  - ⊕ ARN + → ARN -
- Fuente: (Campos 1991)

Posteriormente, se lleva a cabo la producción y ensamble de proteínas virales y ARN. El virus sale de la célula por gemación de la membrana plasmática a su vez la NS1 induce apoptosis en algunos tipos de células como macrófagos (Morris y col 1999, Schultz-Cherry y col 2001). La liberación de las nuevas partículas virales es favorecida por la NA, la cual facilita la diseminación local e infección a células vecinas (Matsuoka y col 2003).

## 5.1.4 Clasificación de cepas

### 5.1.4.1 Antígenos

- ✦ Los antígenos internos del virión, principalmente (la nucleoproteína y la proteína M1) permiten mediante reacciones serológicas como inmunodifusión en agar gel (AGID) clasificar los virus influenza en géneros o tipos A, B y C (Barnes y col 2003).
- ✦ Los antígenos de superficie, Hemaglutinina y Neuraminidasa (García-García y Ramos 2006), permiten mediante las pruebas serológicas de Inhibición de la Hemaglutinación (IH) e Inhibición de Neuraminidasa (IN) clasificar a Influenza A en subtipos (16 H y 9

N) (Buscaglia 2004). Estos datos son útiles en investigaciones epidemiológicas y en la clasificación del virus<sup>3</sup>

#### 5.1.4.1.1 Variaciones antigénicas

La variabilidad antigénica que experimentan virus influenza humana en el tiempo se explica por cambios menores y mayores (Scholtissek 1997). Estos virus son únicos por sus cambios antigénicos periódicos.

Las mutaciones puntuales, en los genes que codifican los antígenos, ocasionan cambios en las proteínas virales, que permiten evadir la respuesta inmune y llevan a la aparición de enfermedad, aun existiendo anticuerpos previos (Moorman 2003, Olshaker 2003, Treanor 2005).

- ✦ Las llamadas variaciones menores ("antigenic drift") o cambios antigénicos menores ocurren permanentemente. Corresponden a mutaciones puntuales que afectan a los genes de la HA y/o a NA que resultan en cambios antigénicos menores en la proteína que codifican. Un cambio gradual en los aminoácidos de estos antígeno de superficie, por mutación de los segmentos del ARN responsables de la codificación, produce nuevas variantes del virus, cada vez más alejadas del subtipo inicial, pero conservándose el subtipo de HA o NA. Como la población no tiene anticuerpos específicos frente a estas variantes, pueden producir epidemias de frecuencia anual o casos esporádicos y explican la necesidad de cambiar anualmente la composición de las vacunas (Moorman 2003, Olshaker 2003, Treanor 2005).
- ✦ Las variaciones mayores ("antigenic shift"), implican un reordenamiento genético entre los segmentos de genes de dos virus influenza que infectan las mismas células y cuyo resultado es la presencia de nuevos antígenos HA y/o NA. Hay un cambio total en HA o en NA, o en ambas; apareciendo un subtipo diferente, contra el cual la población tiene escasa o nula inmunidad. Hay poca o ninguna relación serológica entre las nuevas estructuras antigénicas y las anteriores, o bien el nuevo subtipo del virus adquiere la capacidad de infectar humanos directamente de su hospedador animal, especialmente de especies aviares. Estos cambios son los causantes de las pandemias. Los mecanismos por los que ocurren estas variaciones mayores parecen diversos, pero uno de los importantes es el de la hibridación entre un virus humano y uno de origen animal (Moorman 2003, Olshaker 2003, Treanor 2005).

#### 5.1.4.2 Genética molecular

- ✦ La Hemaglutinina (HA): Membrana glicoproteica integral tipo I (Horimoto y Kawaoka 2005), constituye aproximadamente el 25% de la proteína vírica; cada virión posee alrededor de 1000 de estas espículas (Tsuchiya y col 2001). Tienen como función facilitar la fijación del virus a los receptores muco proteínico de las células del epitelio

---

<sup>3</sup> [http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es\\_chapitre\\_3.8.9.htm](http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es_chapitre_3.8.9.htm)  
Revisado: 16/10/2006

respiratorio y la fusión entre la membrana celular y la envoltura vírica. Es el principal antígeno inductor de respuesta humoral (figura 3).



**Figura 3.** Hemaglutinina: (A) cepa de baja patogenicidad (B) cepa de alta patogenicidad. Arginina (R), ácido glutámico (E), treonina (T), lisina (K) (Horimoto y Kawaoka 2005).

La HA es una glicoproteína la cual es el mayor determinante del tropismo celular en la patogenicidad de virus influenza aviar. En las cepas de baja patogenicidad (imagen A) hay una sola arginina en el extremo carboxiterminal de la subunidad HA1 y una glicina (G) en el extremo aminoterminal de la subunidad HA2 en el sitio de desdoblamiento de la HA, a diferencia de las cepas de alta patogenicidad (imagen B) que poseen múltiples aminoácidos básicos en el mismo sitio (Horimoto y Kawaoka 2005).

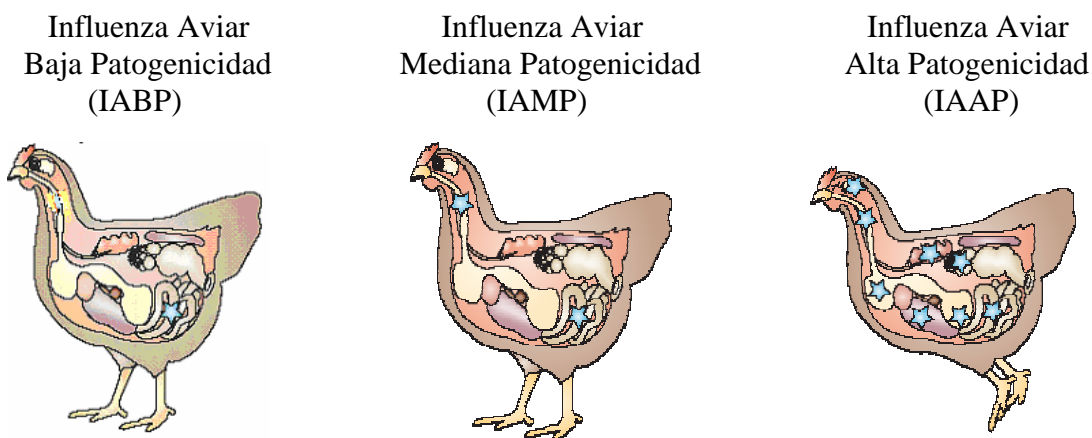
- ✦ **Neuraminidasa (NA):** Membrana glicoproteica integral tipo II (Horimoto y Kawaoka 2005), que representa un 5% de las proteínas del virión. Es una N-acetilneuraminidasa (sialidasa), y provoca la liberación del ácido siálico, constituyente de todas las mucinas (Schultz-Cherry y Hinshaw 1996). Colabora con HA en los procesos de fusión y penetración celular, en la liberación de nuevos viriones, difusión de los mismos fuera de la célula (Buscaglia 2004), y probablemente induce apoptosis celular (Hinshaw y col 1994, Schultz-Cherry y col 2001).

### 5.1.5 Nomenclatura

Hay un sistema estándar de nomenclatura para los virus influenza, que considera el tipo (A, B o C), el huésped de origen (con excepción del humano), el origen geográfico, el número de la cepa (si existe), el año de aislamiento, seguido por la descripción antigénica de Hemoaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA) entre paréntesis. Por ejemplo, un virus de tipo A aislado de pavos en Wisconsin en 1968 y clasificado como subtipo H8N4, se designa A/pavo/Wisconsin/1/68 (H8N4) (Calnek 2000, Acha y Szyfres 2003, Barnes y col 2003).

### 5.1.6 Patogenicidad

Influenza aviar altamente patógena (IAAP) es la designación oficial para las formas altamente virulentas de influenza en aves, que causan una enfermedad sistémica severa por tanto puede manifestarse como una enfermedad respiratoria, entérica, reproductiva y neurológica (Bano y col 2003). Influenza aviar de mediana patogenicidad (IAMP), cursan con una enfermedad respiratoria aguda y/o urogenital. Influenza aviar de baja patogenicidad (IABP), presenta un cuadro subclínico subclínicas con las cepas de menor virulencia (Hooper y Selleck 1998) (figura 4).



**Figura 4.** Lesiones encontradas en aves infectadas con cepas de baja y alta patogenicidad. IABP y IAMP afectan órganos respiratorio y digestivo, la infección con IAAP hay compromiso sistémico. (Horimoto y Kawaoka 2005).

### 5.1.7 Patogénesis

5.1.7.1 IABP: En pollos, el proceso comienza con la inhalación o ingestión de virus de IAMP o IAAP. Enzimas como la tripsina en células epiteliales respiratorias e intestinales permiten la escisión de la hemaglutinina de superficie lo que lleva múltiples ciclos de replicación en el tracto respiratorio y/o intestinal liberando virus. En pollos, la cavidad nasal es el sitio de replicación inicial (Barnes y col 2003).

5.1.7.2 IAMP: En este biotipo de virus la replicación generalmente esta limitada al tracto respiratorio e intestinal. La enfermedad y muerte es provocada más comúnmente por daño respiratorio, especialmente si es acompañada por contaminación secundaria de bacterias. Ocasionalmente los IAMP pueden invadir sistémicamente, replicarse y causar daño en los túbulos renales, acinos pancreáticos, epitelios y otros órganos con células epiteliales con enzimas como la tripsina (Barnes y col 2003).

5.1.7.3 IAAP: Con estos virus ocurre una invasión de la submucosa y de los capilares entéricos. La replicación del virus entre las células epiteliales provoca la propagación de estos vía vascular o linfática infectando y replicándose en gran variedad de células de órganos viscerales, cerebro y piel. Alternativamente, después de una extensa replicación en células endoteliales vasculares el virus puede convertirse en sistémico. En presencia de enzimas proteolítica que provocan la escisión de la hemaglutinina, responsables de esta replicación pantrópica. Los signos clínicos y la muerte son debido a la falla multiorgánica. El daño causado por virus de IAAP es el resultado de uno de estos tres procesos: 1) replicación directa del virus en células, tejidos y órganos; 2) efectos indirectos de producción de mediadores celulares como citoquinas; 3) isquemia vascular y trombosis (Barnes y col 2003).

La patogénesis de la infección no está bien comprendido aún en aves no galliformes.

## **5.2 PATOLOGÍA**

### **5.2.1 Signos clínicos**

La signología clínica es variable, dependiendo de la patogenicidad de la cepa y de la resistencia natural del huésped. En gallinas, pavos y otras galliformes, se puede observar desde la muerte repentina sin presentar signología clínica (IAAP), hasta aves que cursan la enfermedad en forma asintomática o subclínica (IABP) (Dunn y col 2003).

La signología más observada comúnmente es, letargia, erizamiento de plumas, anorexia, disminución en la producción de huevos (Naeem y col 2003), diarrea, signología nerviosa como ataxia, signos respiratorios como disnea, descarga nasal e inflamación del seno infraorbital (Gerlach 1994).

#### **5.2.1.1 Morbilidad y mortalidad**

En gallinas, pavos y otras especies de galliformes las tasas de morbilidad y mortalidad es variable y depende de la patogenicidad del virus, el ambiente, edad del huésped y contaminación secundaria (Easterday y col 1997).

##### **5.2.1.1.1 Morbilidad y Mortalidad en infección con cepas de patogenicidad baja y media**

En gallinas, pavos y otras galliformes las tasas de alta morbilidad y baja mortalidad son típicas. La mortalidad usualmente llega al 5% si la infección no esta acompañada de contaminación secundaria o la enfermedad no afecta aves jóvenes (Capua y col 1999, Capua y Marangon 2000). Por ejemplo en Italia en un brote ocurrido el año 1999 con H7N1 la mortalidad llego al 97% en pavos menores de 4 semanas de edad, que presentaban además contaminación secundaria (Capua y col 2000a).

##### **5.2.1.1.2 Morbilidad y Mortalidad con cepas de alta patogenicidad**

En gallinas, pavos y otras especies de galliformes, la morbilidad y la mortalidad varían entre 50-89% y puede alcanzar el 100% en algunos planteles de aves (Capua y col 2000b).

### **5.2.2 Lesiones**

Las cepas de IAAP pueden causar desde pocas lesiones o inclusive ningún cambio macroscópico en infecciones hiperagudas hasta severas lesiones en múltiples órganos. La distribución de las lesiones y el carácter de ellas dependen del tiempo de incubación.

#### **5.2.2.1 Lesiones macroscópicas**

Durante la fase inicial la infección aguda en gallinas provocaría la muerte con una severa congestión pulmonar, edema y hemorragia. La hemorragia y el edema también pueden afectar otros órganos incluyendo cerebro, párpados, tejido subcutáneo, patas y cualquier superficie serosa. En estudios experimentales después de dos o tres días del periodo de incubación el virus se disemina a través del cuerpo y el antígeno viral puede ser detectado en la mayoría de los órganos, resultando una necrosis e inflamación multiorgánica. La distribución de las lesiones es dependiente de la cepa del virus y del huésped (Stallknecht y col 2007).



### 5.2.2.2 Lesiones microscópicas

Se encuentran numerosos micro-trombos en los capilares pulmonares. Tempranamente en la infección, el virus se localiza en pulmones y otras células endoteliales y en los monocitos/macrófagos que producen citoquina pro-inflamatoria, esto sugiere que el factor de necrosis tumoral alfa (TFN- $\alpha$ ) es un mediador de la permeabilidad vascular y de la apoptosis. Esto es lo que puede desencadenar estos cambios vasculares tan notorios (Perkins y Swayne 2001). En gallinas es evidente que las citoquinas desencadenan alteraciones en la coagulación, contribuyendo a la fase vascular aguda (Muramoto y col 2006).

La afección pulmonar es común en las gallináceas y se caracteriza por edema de la submucosa, pérdida de los cilios de la superficie epitelial, neumonía exudativa intersticial con congestión y hemorragia y micro-trombos de fibrina en los capilares. La afección del respiratorio superior es variable, se han reportado lesiones en patos domésticos infectados experimentalmente (Stallknecht y col 2007).

En las infecciones sistémicas pueden ocurrir, hemorragias, apoptosis, necrosis celular e inflamación en los órganos parenquimatosos y los órganos más frecuentemente afectados son corazón, cerebro, bazo, páncreas y glándulas adrenales. Se pueden presentar hemorragias, apoptosis, necrosis celular e inflamación en áreas entéricas linfoides como la salida esofágica proventricular, placas de Seller y tonsilas cecales (Elbert y col 2004).

Las lesiones cerebrales son variables e incluyen hipertrofia de células endoteliales acompañadas de edema perivascular, focos de neuronas necróticas diseminadas al azar y ocasionalmente afectan a las células endoteliales y del plexo coroideo. En aves que sobreviven algunos días, pueden infiltrarse células gliales con células mononucleares (Stallknecht y col 2007).

## 5.3 DIAGNÓSTICO

La observación de signos clínicos y lesiones (macroscópicas y/o microscópicas) en aves vivas o muertas, pueden sugerir la presencia de influenza aviar, pero el diagnóstico debe ser comprobado mediante el aislamiento del virus o demostrar, mediante pruebas serológicas la presencia del virus.

### 5.3.1 Test Diagnósticos.

La OIE, recomienda el uso de los siguientes procedimientos para pesquisar virus influenza aviar.

#### 5.3.1.1 Aislamiento e identificación del agente (métodos directo)

- Inoculación de huevos de gallina embrionados de 9-11 días de edad seguida por:
  - demostración un agente hemaglutinante en líquido alantoideo

- prueba de inmunodifusión para confirmación de la presencia de virus influenza A
- determinación de subtipo en inmunodifusión en agar gel con antisueros monoespecíficos
- evaluación de la virulencia de la cepa: mediante determinación del índice de patogenicidad intravenoso en gallinas de 4-8 semanas de edad

#### 5.3.1.2 Pruebas serológicas (métodos indirectos)

- Hemaglutinación y prueba de inhibición de hemaglutinación (Cattoli y col 2004).
- Inmunodifusión en gel de Agar<sup>4</sup>.

Los antígenos del virus subtipo H5N1 pueden detectarse también por una serie de técnicas inmunológicas que incluyen la inmunofluorescencia (IF) o enzimoimmunoanálisis (ELISA) en secreciones respiratorias, mediante el uso de anticuerpos monoclonales (Zambon 1998).

En los últimos años se han comercializado pruebas rápidas, en muchos casos basadas en ELISA en membrana, cuya sensibilidad y especificidad presenta un amplio rango de variación. La desventaja de la prueba radica en la ineficiencia para determinar el subtipo.

Entre los ensayos para la detección de genes virales, el de mayor aplicación es basado en amplificación por RT-PCR (Lisa y col 2006). La amplificación de los genes de proteínas estructurales internas suele ser la base para la identificación del género Influenza tipo A (Coiras y col 2003). Se combinan con los ensayos específicos para la detección de los distintos tipos de HA y NA, cuyos partidores se diseñan en estos genes (Suarez y col 2003).

En el caso del subtipo A H5N1 se utilizan todas las modalidades de RT-PCR, como PCR anidadas, sencillas o múltiples, en tiempo real, seguidas de hibridación o formando parte de micromatrices (Elhafi y col 2004). La sensibilidad de muchos de estos ensayos puede superar la del cultivo del virus. Ya empiezan a distribuirse también kits comerciales, que serán de gran ayuda para muchos laboratorios pequeños. El análisis por PCR no requiere el uso de un laboratorio de bioseguridad 3 (LBS 3), ya que los métodos de extracción de ácidos nucleicos suelen destruir la infectividad del virus (Figuerola y col 2006).

---

<sup>4</sup> [http://www.oie.int/esp/maladies/fiches/e\\_A150.html](http://www.oie.int/esp/maladies/fiches/e_A150.html) Revisado: 24/11/2007

## 5.4 INFLUENZA AVIAR DE ALTA PATOGENICIDAD:

### 5.4.1 H5 y H7.

Virus Influenza de diferente subtipos se han aislado a nivel mundial, en aves domésticas y silvestres, identificándose las cepas de alta patogenicidad con los subtipos H5 y H7, pero no necesariamente todas las cepas de estos subtipos son patógenas (Banks y Plowright 2003).

La literatura describe que los virus IAAP, emergen de virus IABP por medio de mutación y recombinación de H5 y H7, basado en un estudio filogenético del subtipo H7 de IABP, el cual por mutación *in vitro* se volvió virulento para pollos. Esta mutación puede ocurrir después que el virus de un hospedador natural (aves silvestres) es introducido a poblaciones de aves domésticas, o posterior a la circulación de un virus IABP por varios meses en una población de aves (Munster y col 2005).

Hay un tipo de bacterias flageladas como la *Stenotrophomonas maltophilia*, que tiene un efecto sobre la virulencia de los subtipos de virus influenza. Estas bacterias localizadas en el aparato respiratorio son fuentes potenciales de proteasas como la tripsina que podrían contribuir al desdoblamiento de la hemaglutinina *in vivo*. A partir de muestras recogidas de caballos, de cerdos y de seres humanos, se realizó una co-infección de influenza y la bacteria flagelada, *Stenotrophomonas maltophilia*. Estas bacterias, consideradas invasoras oportunistas ambientales, se asocian a infecciones virales en la zona respiratoria superior del hospedador. La proteasa (elastasa), secretada por el *Stenotrophomonas maltophilia* desempeña un papel en la potenciación de la infección por virus influenza. Las muestras positivas de animales y de seres humanos potenciaron la infectividad de influenza o su efecto citopático (CPE) en líneas celulares MDCK y NCI H292. Estos hallazgos *in vitro* muestran que proteasas microbianas contribuirían a complicaciones respiratorias, incrementando la actividad inflamatoria de las proteasas del huésped o destruyendo inhibidores endógenos de las proteasas del huésped (Mancini y col 2005). Este estudio *in Vitro* demostró la participación de bacterias, situación que podría extrapolarse a casos *in vivo* (Shinya y col 2006).

### 5.4.2 Enfermedad en aves y hombre por H5N1

Como se ha mencionado con anterioridad, la variabilidad de signos depende mucho de la resistencia natural del huésped, pero en el caso de las gallinas se pueden observar:

- Postración y depresión extrema
- Caída repentina de la producción de huevos
- huevos con cáscara blanda o sin cáscara
- Edema y congestión de carúnculas y crestas
- Edema de la piel debajo de los ojos
- Tos, estornudos
- Signos nerviosos
- Diarrea
- Hemorragias

Durante algunos días se pueden producir muertes seguidas de una rápida diseminación y una tasa de mortalidad cercana al 100% dentro de las 48 horas<sup>5</sup>.

En el hombre, la enfermedad se transmite debido a un contacto estrecho entre aves infectadas y el ser humano. Como factor predisponente se menciona lo que ocurre en Asia, mercados en los cuales se comercializan aves vivas, siendo además muy común la crianza de aves de traspatio.

La signología clínica en lesiones es muy variable, como sucede en la mayoría de las enfermedades emergentes, pero en muchos pacientes, la enfermedad causada por el virus H5N1 sigue un curso clínico inusualmente agresivo, con rápido deterioro y alta letalidad. El período de incubación de la influenza aviar H5N1 puede ser más larga que la influenza estacional normal, que es de aproximadamente dos a tres días (Nishimura y col 2000). Los datos actuales de la infección por virus H5N1 indican períodos de incubación de dos a ocho días y, posiblemente hasta 17 días. Sin embargo, la posibilidad de múltiples exposiciones al virus hace que sea difícil definir con precisión el período de incubación.

Los síntomas iniciales son fiebre alta, generalmente con una temperatura superior a 38°C y síntomas similares a la gripe. Diarrea, vómitos, dolor abdominal, dolor en el pecho, y el sangrado de la nariz y las encías. Diarrea acuosa, sin sangre parece ser más común en la influenza aviar H5N1 que en influenza común. El espectro de síntomas clínicos puede ser aún más variable, ya que no todos los pacientes han presentado síntomas respiratorios. En dos pacientes del sur de Vietnam, el diagnóstico clínico fue encefalitis aguda, sin síntomas respiratorios. En un caso, de Tailandia, el paciente presentó fiebre y diarrea, pero no los síntomas respiratorios (Tiensin y col 2005). Los tres pacientes tenían una historia reciente de la exposición directa a aves de corral infectadas, como ocurre en la mayoría de los casos.

Una característica presente en muchos pacientes, es el desarrollo temprano de afecciones en el tracto respiratorio inferior. Muchos pacientes tienen síntomas de infección en las vías respiratorias cuando inician el tratamiento, presentan dificultad en la respiración, voz ronca, y sonidos al inhalar. Más recientemente, se ha observado en Turquía, sangre en las secreciones respiratorias. Casi todos los pacientes desarrollan neumonía. Durante el brote de Hong Kong, todos los pacientes gravemente enfermos por neumonía de origen viral, no respondieron a los antibióticos.

En Tailandia, el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el desarrollo de dificultad respiratoria aguda fue de alrededor de seis días, con un rango de cuatro a 13 días (Olsen y col 2005). En casos graves, en Turquía, los médicos han observado insuficiencia respiratoria tres a cinco días después del inicio de los síntomas. Otra característica común es la disfunción multiorgánica y en niños el síndrome de Reye (Gregory y col 2001). Las pruebas de laboratorio muestran; leucopenia (principalmente linfopenia), de leve a moderada

---

<sup>5</sup> [http://www.oie.int/esp/info\\_ev/Other%20Files/Avian%20Influenza\\_Disease\\_Card\\_ES.pdf](http://www.oie.int/esp/info_ev/Other%20Files/Avian%20Influenza_Disease_Card_ES.pdf)  
Revisado: 23/11/2007

trombocitopenia, elevación de aminotransferasas y en algunos casos de coagulación intravascular diseminada<sup>6</sup>.

## 5.5 EPIDEMIOLOGÍA

### 5.5.1 Hospedadores Naturales y Experimentales.

El cuadro detalla los diferentes subtipos de HA y NA de virus Influenza tipo A, aislados de porcinos, equinos aves y humano.

**Cuadro 1:** Cepas representativas de los diferentes subtipos de HA y NA de virus Influenza A encontradas en diferentes especies de animales entre los años 1930-1999 (Horimoto y Kawaoka 2001).

Cepas aisladas de				
	Humano	Porcino	Equino	Aves
<b>Subtipo</b>				
<b>HA</b>				
H1	A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)	A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1)		A/Duck/Alberta/35/76 (H1N1)
H2	A/Singapore/1/57 (H2N2)			A/Duck/Germany/1215/73(H2N3)
H3	A/Hong Kong/1/68 (H3N2)	A/Swine/Taiwan/70 (H3N2)	A/Equine/Miami/1/63(H3N8)	A/Duck/Ukraine/1/63 (H3N8)
H4				A/Duck/Czechoslovakia/56 (H4N6)
H5	[A/Hong Kong/156/97 (H5N1)]			A/Tern/South Africa/61 (H5N3)
H6				A/Turkey/Massachusetts/3740/65 (H6N2)
H7	[A/England/268/96 (H7N7)]		A/Equine/Prague/1/56(H7N7)	A/Fowl plague virus/Dutch/27 (H7N7)
H8				A/Turkey/Ontario/6118/68 (H8N4)
H9				A/Turkey/Wisconsin/1/66 (H9N2)
H10				A/Chicken/Germany/N/49 (H10N7)
H11				A/Duck/England/56 (H11N6)
H12				A/Duck/Alberta/60/76 (H12N5)
H13				A/Gull/Maryland/704/77 (H13N6)
H14				A/Duck/Gurjev/263/82 (H14N?)
H15				A/Duck/Australia/341/83 (H15N?)
H16				A/Gulls/sweden/5/99 (H16N3) <sup>7</sup>
<b>NA</b>				
N1	A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)	A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1)		A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)
N2	A/Singapore/1/57 (H2N2)	A/Swine/Taiwan/70 (H3N2)		A/Turkey/Massachusetts/3740/65 (H6N2)
N3				A/Tern/South Africa/61 (H5N3)
N4				A/Turkey/Ontario/6118/68 (H8N4)
N5				A/Shearwater/Australia/1/72 (H6N5)
N6				A/Duck/Czechoslovakia/56 (H4N6)
N7	[A/England/268/96 (H7N7)]	[A/Swine/England/191973/92(H1N7)]	A/Equine/Prague/1/56(H7N7)	A/Fowl plague virus/Dutch/27 (H7N7)
N8			A/Equine/Miami/1/63(H3N8)	A/Duck/Ukraine/1/63 (H3N8)
N9				A/Duck/Memphis/546/74 (H11N9)

En este cuadro se destaca la gran cantidad de especies que se ven afectadas por virus Influenza A y todos los subtipos descubiertos a lo largo de la historia. Lo que confirma la capacidad de adaptación del virus a nuevos huéspedes. La mayoría de los aislamientos fueron realizados en aves domésticas, mostrando la gran variedad de subtipos presentes.

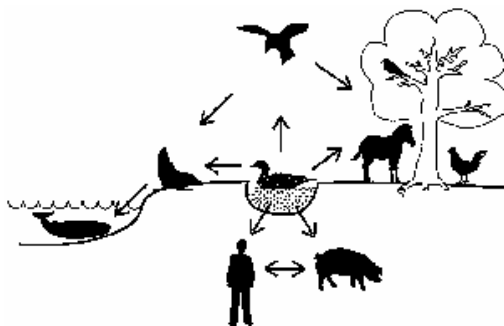
<sup>6</sup> [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/#humans](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#humans)

Revisado: 23/11/2007

<sup>7</sup> <http://beta.uniprot.org/uniprot/Q5DL13>

Revisado: 06/10/2007

Horimoto y Kawaoka en el año 2001 (figura 5) esquematizaron la transmisión de virus influenza, resaltando que el principal reservorio son las aves acuáticas, costeras, silvestres y migratorias; de estas el virus se transmitiría a otros mamíferos y el hombre. Se describe al cerdo como receptor de virus influenza de origen aviar y humano, además el virus posee la capacidad de transmitirse del cerdo – humano y de humano – cerdo.



**Figura 5.** La transmisión del virus influenza entre diferentes especies (Horimoto y Kawaoka 2001).

5.5.1.1 Los tipos B y C de virus Influenza son descritos comúnmente sólo en el hombre, sin embargo, pueden ser aislados también de otras especies mamíferas (cuadro 2).

**Cuadro 2:** Primeros informes de anticuerpos contra Influenza B y C en otras especies, entre los años 1978-2000.

Influenza	Especie	Ubicación geográfica	Autor	Año
Tipo B	Focas de Puerto	Costa Holandesa	Osterhaus y col	2000
Tipo C	Caballos	...	Kawano y col	1978
	Perros	Prefectura Yamagata, Japón	Ohwada y col	1978
	Cerdos	Prefectura Yamagata, Japón	Ohwada y col	1978
		Prefectura Hyogo, Japón Ciudad	Yamaoka y col	1991
		Yamagata y Sendai, Japón	Kimura y col	1997

Estos trabajos no solo muestran la capacidad de adaptación del virus Influenza A sino también de los B y C, por lo que la capacidad de mutar y traspasar la barrera interespecie sería común a todos los virus de la familia Orthomixoviridae. Es importante mencionar que las investigaciones antes de los años 90, eran realizadas en la mayoría de los casos en especies domésticas (caballos, perros, cerdos, etc.). Desde principios de 1990, se incorporaron comúnmente las especies silvestres a las investigaciones, por lo que faltan antecedentes para poder identificar si realmente virus influenza, se encontraba previamente antes en estos animales o es una adaptación ocurrida en los últimos años.

5.5.1.2 De igual modo, virus Influenza tipo A se ha aislado de diferentes especies de mamíferos (cuadro 3), apreciándose su capacidad de adaptación a diferentes huéspedes.

**Cuadro 3:** Primeros informes de virus Influenza aviar A aislado en mamíferos.

Especie	Autor	Año
Cerdos	Shope	1931
Caballos	Wadell y col	1963
Gatos	Kuiken y col	2004
Leopardos	Keawcharoen y col	2004
Tigres	Thanawongnuwech y col	2005
Focas	Nielsen y col	2001
Ballenas	Osterhaus y col	2000

Los primeros aislados de Influenza A se obtuvieron de animales domésticos como cerdo y caballo. Años más tarde, comenzó el interés por el virus en los animales silvestres. Además se ha detectado la presencia del virus en tigres, gatos y leopardos, posterior a la ingesta de canales de aves contaminadas.

Las constantes mutaciones en el virus han permitido el traspaso del virus Influenza A de las aves a otras especies de mamíferos, destacando el caso del virus de focas (Nielsen y col 2001), que produjo conjuntivitis en humanos (Fouchier y col 2004). Los casos de Influenza A en humanos han ocurrido por un estrecho contacto con aves, pero en el caso anterior fue diferente. El personal de laboratorio que trabajaba procesando las muestras de focas fue contagiado por este material, provocando conjuntivitis (sólo hubo replicación viral en la mucosa ocular, eso explicaría la facilidad de adaptación del virus a humanos y probablemente la deficiente protección ocular por parte del personal).

Estos antecedentes confirman la necesidad de que las muestras de animales sospechosos sean procesadas en laboratorios de bioseguridad 3 (LBS 3), para evitar un posible escape de virus al resto de la población y con ello su posible transmisión y adaptación al hombre (Figuerola y col 2006).

5.5.1.3 El siguiente cuadro muestra algunas de las diferentes especies de aves en las que se ha aislado el virus influenza aviar H5N1 (cuadro 4).

**Cuadro 4:** Especies de aves en que se ha aislado virus influenza tipo A H5N1, años 1993 y 2006.

Especie Aviar	Autor	Año
Gallina de Guinea	Barnes y col	2003
Gansos domésticos	Barnes y col	2003
Codorniz	Barnes y col	2003
Faisanes	Barnes y col	2003
Perdices	Barnes y col	2003
Estorninos asiáticos	Barnes y col	2003
Gaviotas	Barnes y col	2003
Periquitos de Australia	Barnes y col	2003
Pericos	Barnes y col	2003
Gorriones	Barnes y col	2003
Avestruces	Allwright y col - Sakai y col	1993 – 2006
Emúes	Allwright y col - Sakai y col	1993 – 2006

El virus se ha aislado en más 90 especies y en 12 de los 50 órdenes de aves (Alexander 2000). Se han aislado más subtipos de virus influenza en patos que de cualquier otra especie de aves. Los avestruces y emúes (Heckert 1999) pueden o no ser foco de enfermedad, ya que se ha aislado el virus pero no han presentado mortalidad (Guo y col 1983, Calnek 2000, Clavijo y col 2001 y Acha y Szyfres 2003).

La población de aves silvestres migratorias, entre las que se incluyen aves acuáticas migratorias del orden Anseriformes, constituye el principal reservorio de los virus IABP, transportando el virus, a través del mundo (Alexander 2003). En estas aves, normalmente los signos clínicos de la enfermedad son leves o no evidentes y portan el virus en el tracto intestinal (Buscaglia 2004). Estas aves son las principales responsables de la expansión del virus a través del mundo, por lo que medidas simples, como ubicar los planteles productivos lejos de las zonas de lagunas, que es donde generalmente habitan estas aves, es una buena medida de prevención para evitar el contagio de aves de producción altamente sensibles al virus (Stallknecht 1998).



5.5.1.4 El cuadro número 5 muestra el resultado de algunos estudios en que se realizó infección experimental con virus Influenza A en mamíferos.

**Cuadro 5.** Infección experimental con virus Influenza A en mamíferos, entre 1981- 2005.

S/I: Sin información

Especie	Autor	Ubicación geográfica	Año	Contagio intra especie
Cerdos	Hinshaw y col	Wisconsin, USA	1981	S/I
	Choi y col	Vietnam y Thailandia	2005	No ocurre
Gatos	Hinshaw y col	Wisconsin, USA	1981	S/I
Hurones	Hinshaw y col	Wisconsin, USA	1981	S/I
	Govorkova y col	Vietnam y Tailandia	2005	S/I
Monos	Murphy y col	Maryland, USA	1982	S/I

La ausencia de contagio entre cerdos en el trabajo de Choi y col (2005) indica que el grupo de cerdos infectados experimentalmente no transmitió el virus a cerdos no infectados, hubo infección en el grupo pero los animales no se contagian entre sí. En el caso de los otros trabajos no se realizaron estudios respecto a contagio intra especies.

A pesar de la existencia de trabajos en los que se comprueba que la infección es posible entre especies tan disímiles como gatos o monos (Rimmelzwaan y col 1997, 2003, 2006), se siguen cometiendo errores fatales como los que ocurrieron en un zoológico privado de Hong Kong en el que murieron 33 tigres que fueron alimentados con canales de aves crudas de un plantel de producción que se encontraba en la cercanía. Estas aves habían muerto producto de la infección con virus influenza aviar subtipo H5N1 (cuadro 3) (Thornley 2004).

### 5.5.2 Distribución de virus Influenza tipo A en diferentes especies

Existen evidencias de la infección de aves silvestres antes de 1970, donde se sospechaba que las aves acuáticas migratorias introducían los virus en pavos de crianza extensiva, aves de corral y aves de traspatio. Reconociéndose en ese año el elevado índice de infección entre estas aves acuáticas migratorias (Calnek 2000, Barnes y col 2003).

Debido a que el virus no resiste las altas temperaturas los brotes son más frecuentes en invierno, siendo más variable entre otoño y primavera (Calnek 2000).

Los estudios han señalado que prácticamente todos los subtipos antigénicos conocidos existen en aves silvestres (Gilbert y col 2006). El reservorio genético del virus son principalmente las aves acuáticas, siendo las responsables de la perpetuación del virus en la naturaleza, la infección en estas aves cursa normalmente de forma asintomática (Alexander y col 2003). A su vez los estudios de vigilancia han mostrado la amplia distribución de virus de influenza en aves costeras (Slemons y col 2003). Ante estos antecedentes surge la pregunta, si las aves acuáticas migratorias son reservorios, que porcentaje de estas aves es portadora del virus a nivel mundial y que determina cuando y donde se ocasionará un brote.

### 5.5.3 Transmisión

#### ✍ Aves silvestres:

En la vida silvestre las aves acuáticas desempeñan una función importante en la ecología de la influenza (Olsen y col 2006), en los lugares de concentración de aves silvestres la replicación intestinal de los virus es un factor importante en la transmisión eficaz, a causa de la excreción de altas cantidades de virus en las heces, que producen una contaminación intensa del agua de lagos y estanques (De Marco y col 2003), afectando las aves acuáticas y potencialmente a otras especies que consuman estas aguas. (Alexander 2000, Hansen y col 2003).

#### ✍ Aves domésticas:

Las aves infectadas excretan virus de las vías respiratorias, conjuntiva y heces; las formas probables de transmisión incluyen tanto contacto directo entre aves infectadas y susceptibles como contacto indirecto por aerosol o exposición a fomites contaminados con virus (Eckroade 1999, 2000, 2001). Como las aves infectadas pueden excretar concentraciones elevadas de virus en sus heces, la propagación es expedita a través de alimentos, agua, equipo, jaulas, ropa, vehículos de transporte, insectos y otros contaminados con materia fecal. Por tanto, los virus se transportan con facilidad a otras zonas (Barnes y col 2003). El siguiente cuadro muestra las fuentes de infección más comunes de las aves domésticas (cuadro 6).

**Cuadro 6:** Fuentes de infección en aves domésticas (Alexander 1992).

Fuente	Introducción primaria de infección en aves domésticas
Otras especies de aves domesticas	Hay ejemplos de propagación de una especie doméstica a otra en el mismo plantel o en planteles adyacentes, por ejemplo, patos a pollos o pavos a pollos. Es probable que la mayor parte se deba a transmisión mecánica.
Aves exóticas en cautiverio	El potencial de propagación parece ser real, pero no se ha descrito en la literatura.
Aves silvestres	En particular las aves acuáticas migratorias. Hay evidencia sustancial para considerar como causa a las aves silvestres de la introducción de influenza en parvadas de aves domésticas, si se considera la elevada frecuencia de virus influenza en las heces de los patos. Además, las heces introducidas en los cursos de agua pueden servir como fuente de virus para la transmisión fecal-oral a otras aves.
Otros animales	Como se indicó anteriormente se han detectado virus de origen porcino en pavos, los cuales se supone los cerdos transmitieron a los pavos, ya sea mecánicamente o por personas infectadas con el virus.

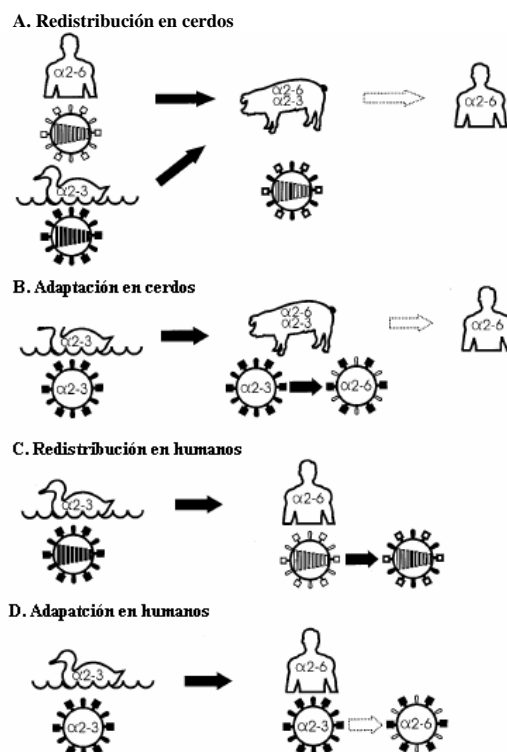
✍ Transmisión vertical: al respecto hay poca evidencia. No obstante, en la literatura se señala que los virus pueden ser aislados de clara, yema y cáscara de huevos cuando la gallina está infectada, casi todos los huevos puestos durante los 3 a 4 días post infección contienen virus, el embrión muere en estadios muy tempranos, Este tipo de

transmisión no se considera importante, ya que la infección es autolimitante (Barnes y col 2003).

- ✦ Transmisión pandémica: hay muchas teorías al respecto, una de ellas es la presentada en la figura 6. En esta figura se postulan diversos modelos de cómo el cerdo es un receptor y mezclador de genes de Influenza tipo A de humanos y aves (descripción A en figura 6). Scholtissek y Naylor (1988), realizaron una interesante propuesta, señalando que los cerdos tendrían la capacidad de infectarse con cepas de distintas especies en forma simultánea ya sea de aves y mamíferos (Calnek 2000). El receptor celular de los virus de Influenza es el ácido siálico (AS), monosacárido<sup>8</sup> que se encuentra como componente habitual en oligosacáridos y glicolípidos que forman el glicocáliz de las células (Matrosovich y Klenk 2003). Diferencias en la forma de unión entre el AS con las moléculas de azúcar (determinan dos tipos de cadenas: AS  $\alpha$ 2-3Gal y AS  $\alpha$ 2-6Gal). La AS  $\alpha$ 2-3Gal se encuentra en aves y caballos y la AS  $\alpha$ 2-6Gal se presenta en humanos. Ambos tipos de cadenas del sitio receptor están presentes en el glicocáliz de las células de los cerdos (García-García y Ramos 2006). Por lo tanto el contacto estrecho entre estos grupos, permiten el reordenamiento genético y la generación de nuevas cepas, que pueden ser transmitidas al hombre y a otras especies (Roncancio 2005). Recientemente se demostró que los receptores AS  $\alpha$ 2-6Gal en humanos están en nariz y faringe, es decir en vías respiratorias altas y las moléculas de AS  $\alpha$ 2-3Gal en alvéolos o vías respiratorias bajas (Matrosovich y col 2004). Esto explicaría porqué los virus de influenza aviar como el H5N1 que actualmente está circulando en las aves pueden infectar al humano, siempre y cuando el inóculo viral sea lo suficientemente concentrado para que algunos de estos lleguen a las vías respiratorias bajas, en donde hay células que tienen los receptores que el virus puede utilizar para iniciar la infección (Shinya y col 2006).

---

<sup>8</sup> <http://www.solociencia.com/medicina/05040613.htm> revisado: 04/05/2008



**Figura 6.** Modelos clásicos para la generación de influenza pandémica en humanos (Horimoto y Kawaoka 2001).

En el modelo de adaptación (B), los virus aviars adquieren la capacidad de replicarse de manera eficiente en cerdos, este cambio está mediado por la mutación de la HA. Alternativamente el virus influenza aviar es transmitido directamente al humano ocurriendo una redistribución génica en este, (C) o adquiriendo la capacidad de reconocer el virus aviar directamente después del contacto con aves infectadas, (D) permitiendo una replicación más eficaz del virus, ya que los virus aviars pueden aportar genes a los virus humanos (redistribución genética) (Acha y Szyfres 2003). Nuevas cepas pandémicas humanas surgirían de la redistribución genética entre virus humanos y aviars. La imposibilidad de controlar los serotipos de origen animal, hace que la influenza humana no sea una enfermedad erradicable (Moorman 2003, Olshaker 2003, Treanor 2005). Como las cepas humanas varían de un año a otro, la composición de la vacuna cambia anualmente.

## 5.6 CASOS RECIENTES DE INFLUENZA AVIAR EN AMÉRICA ENTRE LOS AÑOS 2002 – 2005.

Tres brotes han ocurrido de virus de alta patogenicidad de influenza aviar en el continente Americano en planteles de aves domésticas.

- ✦ Chile (H7N3) año 2002 (Jones y Swayne 2004): se limitó a una gran explotación de reproductoras pesadas y a un lote cercano de pavos y representó el primer brote de virus de influenza de alta patogenicidad en ese país (Senne 2007).
- ✦ Estados Unidos (H5N2) año 2004: ocurrió en Texas y se limitó a un plantel local donde los pollos eran criados para venderlos en mercados de aves vivas (Lee y col 2004).
- ✦ Canadá (H7N3) año 2004: fue el mayor de los tres, involucrando 42 explotaciones y aproximadamente 17 millones de aves en el valle de Fraser, Columbia Británica (Senne 2007).

En Chile la enfermedad se detectó por primera vez en mayo del año 2002, en la comuna de San Antonio, Quinta Región, por lo que de inmediato el SAG procedió a activar el Sistema Nacional de Emergencia Sanitaria Animal, que establece una serie de procedimientos de carácter técnico-sanitario a nivel de país, y donde la primera medida que se aplica es atacar el foco y la zona perifocal, de manera de neutralizar su impacto y propagación (Jones y Swayne 2004).

Estas medidas, involucraron el sacrificio de más de 480.000 aves en dos planteles comerciales de gallinas y pavos. La estrategia de erradicación implicó la cuarentena de predios, declaración de zona amagada por la enfermedad, restricción de movimiento, incremento de medidas de bioseguridad en toda la industria avícola nacional, monitoreo serológico de todo el país (más de 100.000 muestras analizadas en el período).

Hubo pérdidas directas de los privados por aproximadamente US\$6 millones, e indirectas por US\$16 millones, fundamentalmente por cierre de mercados (Chile 2002).

En seis meses se pudo erradicar esta enfermedad luego de su detección, para lo cual se contó con la activa participación del sector privado. Para controlar este flagelo hubo que implementar un programa público cuyo gasto fue de aproximadamente unos \$500 millones. Chile se declaró país libre de Influenza Aviar, por haber dado cumplimiento con todos los requisitos que exige la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) para recuperar dicho status. El brote que afectó a Chile en el año 2002 tuvo un costo aproximado de seis millones de dólares (Chile 2002).

## **5.7 DIFUSIÓN MUNDIAL**

En los pasados 400 años, las epidemias de influenza han sido reportadas en muchos países. Las epidemias desde el siglo XVI en Inglaterra y la del siglo XVIII en USA, son reconocidas como influenza, aun con la ausencia del conocimiento preciso del agente causal. La pandemia de influenza de 1918 fue la más grande en la historia actual, causando 20 millones de muertes en todo el mundo, hoy se estima que fueron más de 50 millones. En

tiempos modernos desde 1957 y 1968 las pandemias de influenza han matado cerca de tres millones de personas. Mientras que la relación entre el cambio antigénico y epidemia es algo complejo, involucrando numerosos factores atribuibles al huésped y a los virus. Los cambios antigénicos “mayores” y “menores”, son los marcadores que mejor se pueden identificar con potencial pandémico (Ayora-Talavera 1999).

En cuanto al primer brote de IA, fue descrita por primera vez como altamente patógena (“fowl plague”: plaga de las aves o peste aviar) en 1878 por Perroncito en Italia. En 1955 el virus fue identificado y clasificado como un virus de IA (Buscaglia 2004).

### **5.7.1 Historia de los casos de Influenza ocurridos en el Hombre.**

Los casos de influenza que han afectado al hombre, se presume tener mucha relación con los virus de origen animal, a través de la historia, han ocurrido grandes pandemias, que hasta hoy en día se siguen investigando para corroborar hipótesis hechas con antelación.

Se conocen 16 tipos de hemaglutinina en las cepas humanas, H1 a H16, de los cuales los subtipos H1, H2 y H3 son los que se expresan en el hombre. Existen nueve variedades de neuraminidasa, N1 a N9, fundamentales en la penetración del virus. Los subtipos expresados en el humano son el N1 y N2 (Roncancio 2005). Esto no es en estricto rigor ya que mutaciones, que pueden afectar estos virus, podrían permitir infecciones con otras cepas.

- 🌐 1918-1919: Gripe española, los estudios disponibles actualmente señalan que el número de personas afectadas fue más de 50 millones en el mundo ya que se diseminó a Europa y Norteamérica (Taubenberger y Morens 2006). Muestras congeladas y recuperadas de cadáveres identifican el subtipo de virus como H1N1, a principio de los años 90 (Taubenberger 2003).
- 🌐 1957-1958: H2N2. La gripe asiática deja como resultado 2 millones de muertes a nivel mundial (Kawaoka y col 1989).
- 🌐 1967-1968: 1 millón de fallecidos dejó la gripe de Hong Kong identificado el virus como H3N2 (Kawaoka y col 1989).
- 🌐 1997: En Hong Kong 18 personas infectadas con gripe aviar desarrollaron enfermedad respiratoria severa. De ellos seis fallecieron. El subtipo aislado H5N1 no hubo transmisión persona a persona (Sims y col 2003, Ellis y col 2004 b).
- 🌐 2003-2004: Se reportan 130 personas, infectadas con gripe aviar, con enfermedad respiratoria severa en Hong Kong, Holanda, Vietnam, Tailandia y Camboya, de las cuales 35 fueron mortales. Se comprueba la transmisión persona – persona del subtipo H5N1 (Giron y Cáceres 2004), llevando con ello una crisis colectiva, por la posible pandemia que podría ocurrir (Yuen y Wong 2005).

**Cuadro 7:** Número acumulados de casos confirmados de influenza aviar A subtipo H5N1. Cuadro actualizado al 30/04/2008.

País	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	casos	fallec	casos	fallec	casos	fallec	casos	fallec	casos	fallec	casos	fallec	casos	fallec
Azerbaijón	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Egipto	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	16	13	133	108
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
República Democrática de Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistán	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
Tailandia	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turquía	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	31	24	382	241

Reportados en la Organización mundial de la salud (WHO)<sup>9</sup>.

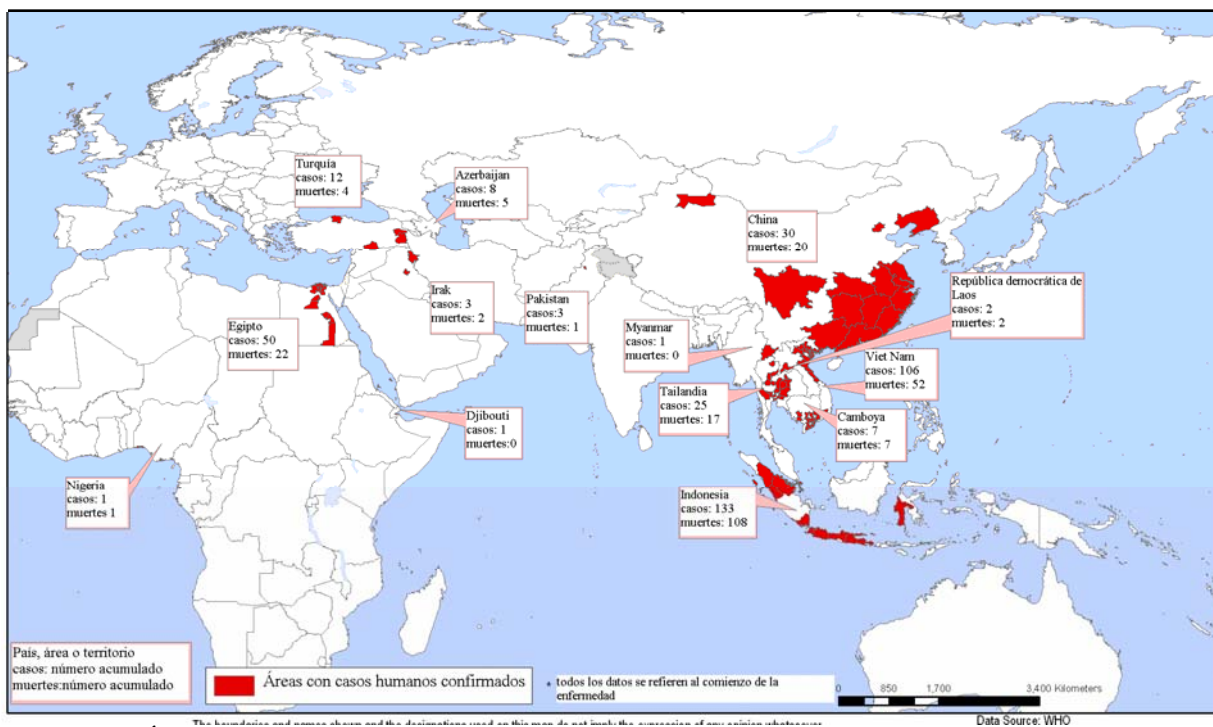
En el cuadro 7 se describen los casos ocurridos por año y el total de fallecidos por esta causa (color rojo), de virus influenza aviar tipo A subtipo H5N1, desde el año 2003 hasta el 2008, se puede apreciar un aumento en el número de casos de los años 2003(4) – 2004(32) – 2005(43) – 2006(79), disminuyendo del 2006 al año 2007(59), pero a su vez valor mayor al obtenido el 2005, el año 2008(24) cifra inferior al año anterior. Es importante considerar que los datos del 2008 están actualizados hasta el 30 de Abril, pero permite obtener una visión aproximada de la tendencia de influenza aviar, el presente año.

Las siguientes figuras (figura 7, 8 y 9)<sup>10</sup> muestran la distribución geográfica de Influenza H5N1 en humanos (Stöhr 2003), mapas basados en el cuadro 7 (Webster y col 2006).

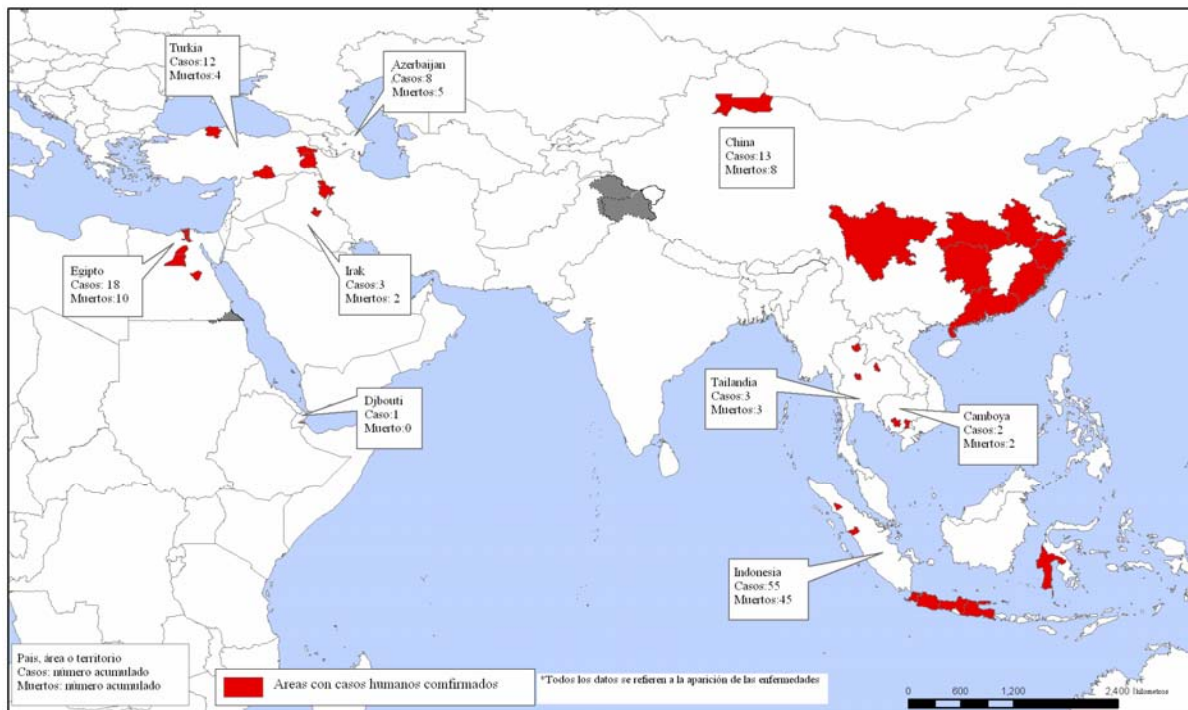
<sup>9</sup>[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2008\\_04\\_30/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_04_30/en/index.html)

Revisado: 04/05/2008

<sup>10</sup><http://gamapservr.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx> Revisado: 05/05/2008

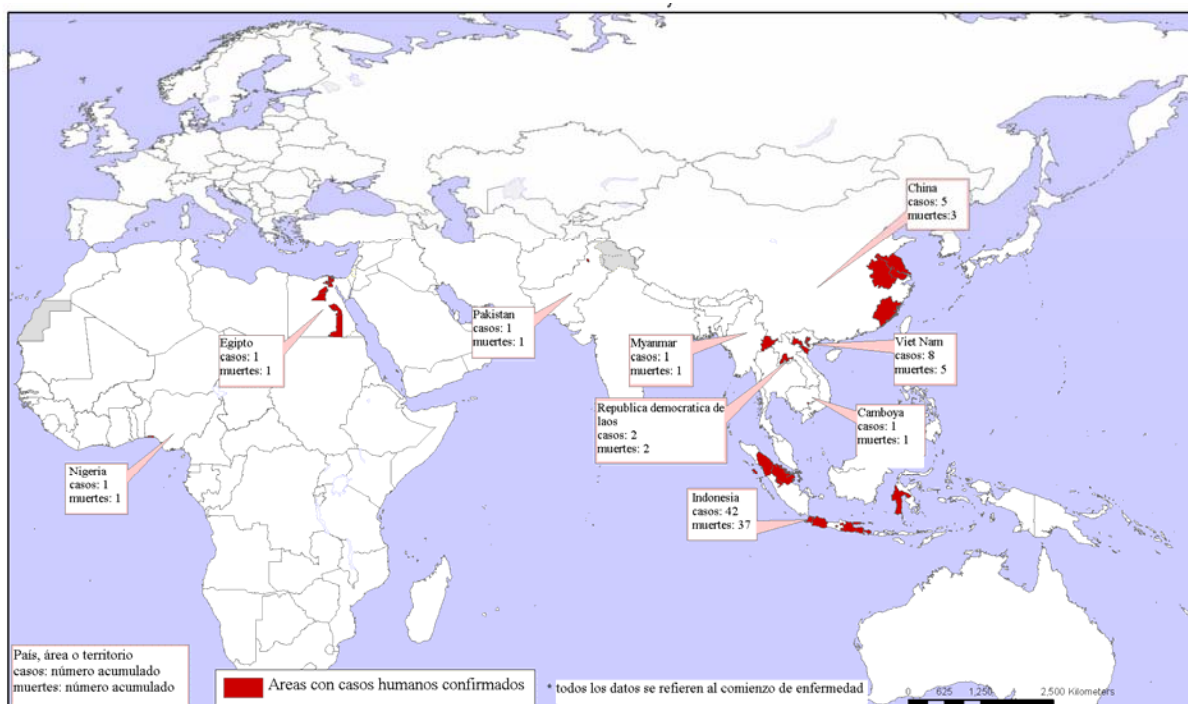


**Figura 7.** Áreas con casos confirmados de Humanos con Influenza Aviar H5N1 desde enero del 2003 al 30 abril del 2008.



**Figura 8.** Áreas afectadas con casos de humanos con Influenza Aviar H5N1 del 1 de enero al 31 de diciembre del 2006





**Figura 9.** Áreas con casos confirmados de Humanos con Influenza Aviar H5N1 desde enero del 2007 a 31 de diciembre del 2007

La figura 7 muestra un resumen de la situación en humanos desde el primer brote conocido, se puede apreciar que África es el último continente en verse afectado y que a pesar de que las rutas migratorias de aves silvestres pasan por América todavía no se ha producido ningún caso de influenza con el subtipo H5N1.

### 5.7.2 Influenza Aviar Altamente Patógena (H5N1) en aves.

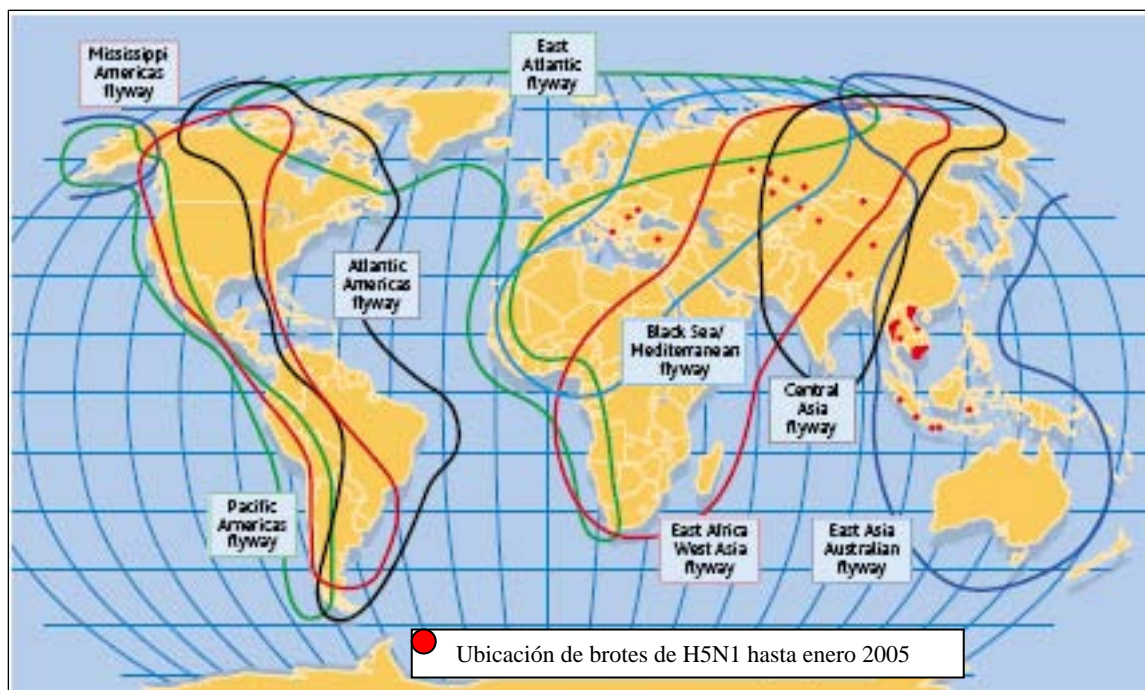
Las aves acuáticas migratorias cumplen un rol fundamental en la epidemiología de IAAP, es por ello que la figura 10 presenta un esquema de las principales rutas migratorias mundiales las que se describen con los siguientes nombres:

- Ruta de vuelo de Mississippi Americano: Mississippi Americas flyway
- Ruta de vuelo del Atlántico Este: East Atlantic flyway
- Ruta de vuelo del Atlántico Americano: Atlantic Americas flyway
- Ruta de vuelo del Pacífico Americano: Pacific Americas flyway
- Ruta de vuelo del Mar Negro Mediterráneo: Black sea Mediterranean flyway
- Ruta de vuelo del Este de África al Oeste de Asia: East Africa West Asia flyway
- Ruta de vuelo de Asia Central: Central Asia flyway
- Ruta de vuelo de Australia al Este de Asia: East Asia Australia flyway

La mayor importancia de las rutas migratorias radica principalmente en poder establecer las especies de aves presentes, a su vez poder tomar muestras de distintos tipos de

aves, considerar medidas preventivas en los lugares de concentración de fauna silvestre, evitando la ubicación de planteles avícolas en sectores colindantes.

Desarrollar esquemas de ubicación de posibles lugares de concentración de aves, considerando que posean agua y alimento disponible, ya que los lugares que posean estas características serán los potenciales sitios de reproducción, en los cuales hay un alto riesgo de contagio a las aves silvestres residentes, lo cual no ocurre frecuentemente.



**Figura 10.** Principales rutas migratorias del mundo y localización geográfica de los brotes registrados del virus H5N1<sup>11</sup>.

En los últimos años se han presentado focos de influenza aviar en diferentes países, causando grandes pérdidas económicas y de bioseguridad en los estándares internacionales. La enfermedad se sigue presentando en forma endémica en algunas partes del mundo por lo que se presume, no sería erradicable. A su vez la presentación de focos que son controlados con rapidez por las autoridades y encargados de los predios o planteles afectados<sup>12</sup>.

En cuanto a brotes de la enfermedad en aves, producidos por el subtipo H5N1, confirmados a nivel mundial en los últimos años, en la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) se señalan los siguientes antecedentes:

<sup>11</sup> [http://www.csic.es/documentos/LIBRO\\_GRIPE\\_AVIARIA.pdf](http://www.csic.es/documentos/LIBRO_GRIPE_AVIARIA.pdf) revisado: 08/10/2007

<sup>12</sup> [http://www.oie.int/esp/info\\_ev/Other%20Files/Avian%20Influenza\\_Disease\\_Card\\_ES.pdf](http://www.oie.int/esp/info_ev/Other%20Files/Avian%20Influenza_Disease_Card_ES.pdf)

Revisado: 23/11/2007

## Europa

- Italia: 1999-2000
- Bélgica: 18 de julio de 2003
- Alemania: 7 de noviembre de 2003
- Países Bajos: 14 de noviembre de 2003 (OIE 2004)<sup>13</sup>
- Rusia: 30 de diciembre de 2005
- Rumania: 2 de marzo de 2006
- Croacia: 9 de febrero de 2006
- Turquía: 18 de mayo de 2006
- Francia: 22 de junio de 2006
- Alemania: 3 de agosto de 2006
- Turquía: 17 de agosto de 2006
- Suecia: 17 de agosto de 2006
- España: 31 de agosto de 2006
- Dinamarca: 14 de septiembre de 2006
- Ucrania: 28 de septiembre de 2006
- Hungría: 19 de octubre de 2006
- Albania: 2 de noviembre de 2006
- Reino Unido/Gran Bretaña: 16 de noviembre de 2006
- Serbia y Montenegro: 23 de noviembre de 2006
- Rumania: 21 de diciembre de 2006

## Asia

- Malasia Peninsular: 7 de enero de 2005
- Hong Kong: 25 de febrero de 2005
- Mongolia: 2 de septiembre de 2005
- Filipinas: 9 de septiembre de 2005
- Kazajstán: 30 de septiembre de 2005
- Iraq: 9 de febrero de 2006
- Afganistán: 23 de marzo de 2006
- Azerbaiyán: 13 de abril de 2006
- Malasia: 22 de junio de 2006
- Jordania: 6 de julio de 2006
- Israel: 27 de julio de 2006
- Japón: 27 de julio de 2006
- Territorios Autónomos Palestinos: 3 de agosto de 2006
- Laos: 10 de agosto de 2006 (OIE 2006)<sup>14</sup>
- Rusia (Siberia): 10 de agosto de 2006
- India: 17 de agosto de 2006
- Camboya: 7 de septiembre de 2006

---

<sup>13</sup> [http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e\\_dsum.htm](http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e_dsum.htm) Revisado: 30/03/2006

<sup>14</sup> [http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e\\_dsum.htm](http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e_dsum.htm) Revisado: 30/09/2006

- Myanmar: 7 de septiembre de 2006
- Indonesia: 28 de septiembre de 2006
- China: 5 de octubre de 2006
- Tailandia: 16 de noviembre de 2006
- Vietnam: 21 de diciembre de 2006
- Pakistán: 28 de diciembre de 2006
- Corea: 28 de diciembre de 2006

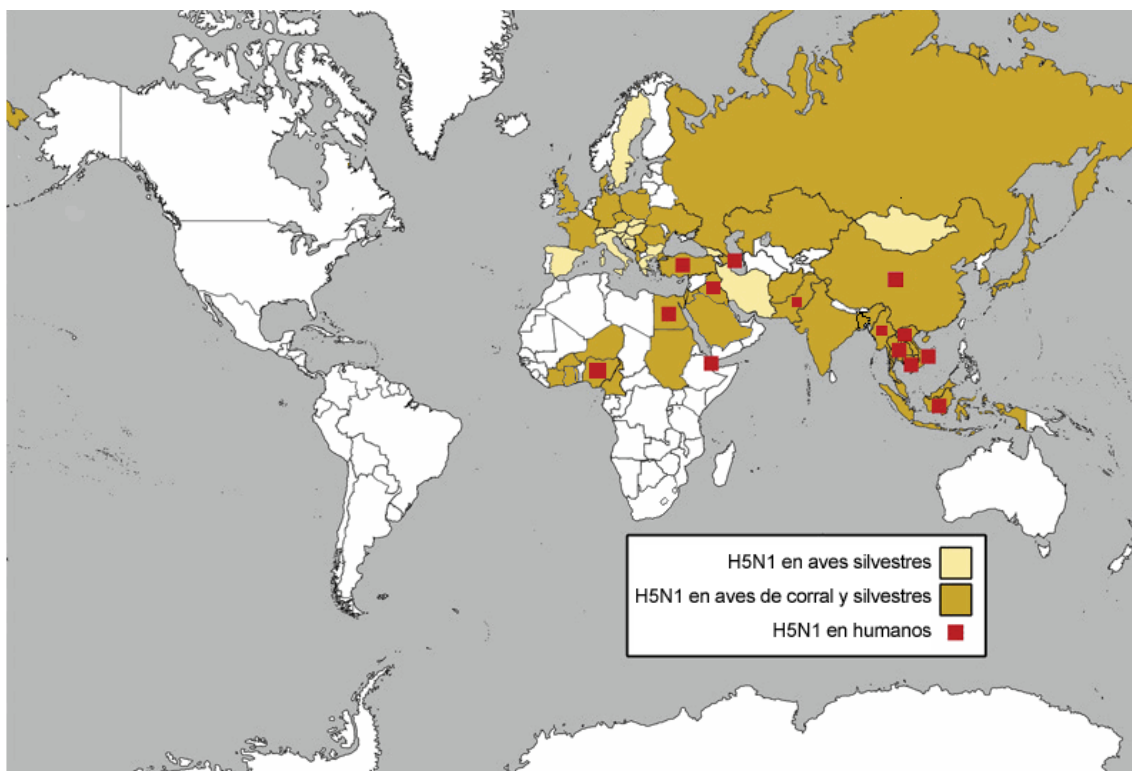
#### África

- Zimbabwe: 23 de febrero de 2006
- Camerún: 16 de marzo de 2006
- Nigeria: 6 de abril de 2006
- Burkina Faso: 25 de mayo de 2006<sup>15</sup>
- Djibouti: 1 de junio de 2006
- Níger: 22 de junio de 2006
- Côte d'Ivoire: 27 de julio de 2006
- Sudáfrica: 2 de noviembre de 2006
- Egipto: 21 de diciembre de 2006
- Sudán: 21 de diciembre de 2006

---

<sup>15</sup> [http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e\\_dsum.htm](http://www.oie.int/esp/info/hebdo/e_dsum.htm) Revisado: 09/10/2007

### 5.7.3 Distribución mundial del subtipo H5N1, en aves silvestres, domésticas y el hombre.



**Figura 11.** Distribución de focos de IA (amarillo: H5N1 en aves silvestres, café: H5N1 en aves de campo y aves silvestres, rojo: H5N1 en humanos)<sup>16</sup>

La figura 11 presenta un resumen de la situación de Influenza aviar H5N1 en aves silvestres, domésticas y seres humanos (Guan y col 2003). En el mapa global se puede observar los continentes afectados: Asia, Europa y una fracción de África. Conservándose aún libres de la infección: América, Australia y gran parte de África.

A pesar del que el primer brote confirmado por la OIE ocurrió en el año 1999 en Italia (Mutinelli y col 2003), la distribución pandémica que se esperaba de este virus no ocurrió (Kilbourne 2006), pero no es posible descartar que en algún momento pueda originarse un brote con características pandémicas, esto dependerá básicamente de:

- Número de personas infectadas
- Virulencia del virus
- Adaptación del virus
- Vulnerabilidad y características de la población afectada
- Eficacia de las medidas preventivas

<sup>16</sup> [http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/\\_www\\_pandemicflu\\_gov](http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/_www_pandemicflu_gov) Revisado: 30/04/2008

La comunidad científica veterinaria debe realizar un control estricto sobre influenza aviar por variadas razones:

- Manejar el posible potencial pandémico
- Mejorar los recursos de la industria avícola, evitando las pérdidas económicas ocasionadas por mortalidad y eliminación de aves enfermas
- Además de garantizar la seguridad alimentaria, en los consumidores (Capua y Alexander 2004).

Las medidas de bioseguridad siguen siendo las medidas precautorias de mayor importancia. Una cooperación efectiva entre científicos, veterinarios y servicios oficiales de salud pública, son requeridos para seguir controlando la enfermedad a nivel mundial.

## **5.8 CHILE**

En mayo de 2002 emergió, por primera vez en Chile y Sud América, una cepa de virus de influenza aviar altamente patógena. Este evento constituyó un freno al activo proceso exportador de productos avícolas que el país venía generando. En este contexto, se implementó un plan de emergencia que incluyó una estrategia técnica para eliminar el agente patógeno del país lo antes posible evitando su difusión, y una estrategia comercial encaminada a recuperar los mercados a la brevedad (Chile 2002b).

En un corto tiempo el país logró realizar exitosamente estas tareas que estuvieron marcadas por una acertada estrategia sanitaria basada en sólidos principios epidemiológicos y en una estricta disciplina de aplicación. Para ello fue fundamental la transparencia, la coordinación público privada y la cooperación internacional (Chile 2002b).

En Chile, no existe evidencia del desarrollo y/o concreción de estudios tendientes a descubrir o investigar acerca del virus. Sólo en diversas aves silvestres, se han hecho estudios para verificar la presencia de virus influenza o anticuerpos del virus (Hidalgo 2002).

El SAG es el encargado de fiscalizar en las aduanas el ingreso de aves y otros animales, generalmente exóticos traídos como mascotas. Lo que se lleva a cabo y se realiza con estricto rigor son los controles ya sea en planteles productivos y aves de traspatio, tomando muestras y analizando sus resultados. Hay diversos manuales con el plan de contingencia ya sea para el caso de influenza aviar (MINAGRI) o influenza humana (MINSAL). Estableciendo muestreos periódicos en variados lugares y método a seguir en caso de un posible brote, estos manuales se encuentran disponibles en sus respectivos sitios de Internet (Chile 2006).

Chile debe mantener el status libre de la enfermedad, a través de una apropiada fiscalización, por parte de las autoridades sanitarias, sobretodo al ingreso de animales,

provenientes de zonas afectadas por el virus. Además es necesario mantener un control adecuado de las de las vacunas que ingresan al país, considerando la posibilidad de contaminación con virus influenza aviar (Chile 2002a). Chile cuenta con un activo Programa Oficial de Vigilancia Epidemiológica Nacional, que está a cargo del Servicio Agrícola y Ganadero y cuenta con la participación activa de la industria avícola nacional<sup>17</sup>.

## **5.9 PROFILAXIS Y CONTROL**

Los métodos de prevención y control de infección por virus Influenza se fundamentan en prevenir la introducción del virus y en controlar su transmisión y diseminación en brotes de la enfermedad.

### **5.9.1 Prevención: Bioseguridad**

La bioseguridad es conocida como una excelente medida de prevención de la infección. Una situación de bioseguridad estandarizada es difícil de mantener. Vacunar es una alternativa, a la vez una herramienta potencialmente poderosa para los programas de erradicación, por incremento de la resistencia al mutar los virus en aves de campo domésticas y por reducir la cantidad y duración de la diseminación del virus en el medio ambiente. La estrategia de vacuna lleva consigo monitoreos de infección en el campo siendo indispensable en sucesos de esfuerzo semejante (Capua y Marangon 2006).

La información acerca de la eficacia de la vacuna en diferentes aves domésticas es escasa, teniendo cuidado con el comportamiento de ella en los diversos sistemas de planteles usados en países desarrollados y en vías de desarrollo. El resultado del uso de la vacuna podría ser evaluado por la comunidad internacional, ya que falta bastante información del fabricante de la vacuna para que pueda ser elegida. Es requerido un enorme esfuerzo y trabajo conjunto de los distintos gobiernos. (Capua y Marangon 2006).

Prácticas apropiadas de bioseguridad son la clave para prevenir la infección con virus de IA. El manejo de los lotes “todos adentro, todos afuera” prevendrá la difusión del virus de un lote a otro. No deben permitirse el contacto de lotes de aves con aves migratorias, silvestres y deben mantenerse apartados de fuentes de agua que puedan haber estado contaminadas con heces de aves silvestres. El personal y los equipos que entran y salen de las instalaciones deben ser desinfectados en forma apropiada y no deben intercambiarse entre instalaciones (Fauci 2006).

La prevención de la exposición al virus y la erradicación son dos métodos aceptables para hacer frente a la IAAP al igual que la educación de los avicultores y métodos de monitoreo. La aplicación de programas de control, cuya lógica admite la presencia de la

---

<sup>17</sup> [http://www.apa.cl/index/comunicados\\_det.asp?id\\_noti=119&id\\_seccion=4&id\\_subsecciones=20](http://www.apa.cl/index/comunicados_det.asp?id_noti=119&id_seccion=4&id_subsecciones=20)  
Revisado: 30/04/2008

infección a niveles bajos de incidencia, no constituye un método de gestión aceptable en este caso, aunque ello no ha impedido recurrir a programas de ese tipo ante algunos brotes de IAAP. Una estrategia adecuada para hacer frente a la IA (ya sea IAAP o IABP) debe comprender medidas de vigilancia y diagnóstico, seguridad biológica, formación, cuarentena y sacrificio sanitario. En algunos programas de control y erradicación de la IA se ha utilizado la vacunación estratégica que permite la detección de infecciones por influenza en aves expuestas en el campo (Capua y col 2004).

Los virus de IA son sensibles a la mayoría de los detergentes y desinfectantes. El aumento de temperatura y secado los inactivan, pero la materia orgánica como las heces, van a proteger al virus de IA de la inactivación, y un virus activo puede recobrase de estas fuentes por más de 105 días. Instalaciones y equipamientos deben limpiarse y desinfectarse después de la remoción del lote infectado. La cama y materia fecal debe ser compostada antes de su uso o enterrada (Buscaglia 2004).

Debido a que el tratamiento de la IA no ha sido efectivo y la prognosis de los lotes infectados con virus de alta patogenicidad es pobre. Lotes recuperados continúan eliminando virus en forma intermitente, por lo tanto precauciones apropiadas y vigilancia deben llevarse a cabo.

### **5.9.2 Control: Vacunas IA**

Las vacunas, son una posible estrategia para el control de la infección por IA (Capua y col 2003). Es necesario fabricar un tipo de vacuna que se compruebe su eficacia, sus limitaciones y la posibilidad de identificar los animales infectados en una población ya vacunada (Liu y col 2003, Luke y Subbarao 2006), otorga la posibilidad de hacer un programa de vacunación de emergencia obligatorio con productos probados y disponibles (Capua y Morangon 2003, Ellis y col 2004).

#### **5.9.2.1 Vacunas convencionales**

- Vacunas homólogas inactivadas: Contienen la cepa vírica que ha sido la causante de la epidemia. Su eficacia en el control de las epidemias ha sido demostrada en México y Pakistán, pero como desventaja, no permiten la diferenciación de los animales infectados de los vacunados (Swayne y col 1999).
- Vacunas heterólogas inactivadas: Presentan una cepa vírica que contiene un antígeno H del mismo subtipo del virus de campo pero un antígeno N diferenciable del virus que origina la epidemia. Esta circunstancia permite asegurar una buena protección frente al virus (similar a las vacunas homólogas) y diferenciar a los animales vacunados de los infectados.

5.9.2.2 Vacunas recombinantes: Presentan como ventaja frente a las heterólogas el tener una mayor homología antigénica con las cepas de campo manteniéndose la posibilidad de diferenciar animales infectados de vacunados. En el momento actual, se encuentran en fase de obtención de la autorización para su comercialización en la Unión Europea.



### 5.9.3 Vacunas para el control de Influenza Humana en Chile

Se usan sólo vacunas inactivadas, de tipo particulada (fragmentos del virus o splitvaccines) o subunidades (antígenos purificados). La vacuna antigripal se fabrica a partir de virus cultivados en huevos embrionados de gallina que posteriormente son inactivados. Las vacunas de la gripe contienen tres cepas (dos de tipo A y una de tipo B) que representan los virus que más probablemente circulen en la temporada siguiente (Fica 2001). Se administran por vía intramuscular ó subcutánea profunda en deltoides. Las vacunas antigripales deben conservarse siempre en refrigeración (2 °C a 8 °C) hasta el momento de la administración<sup>18</sup>.

## 5.10 CONCLUSIONES

La Influenza es una enfermedad que ha prevalecido en el mundo durante muchos años. El enfoque de este trabajo pone de manifiesto la relevancia que reviste la información adecuada para determinar el estatus de la enfermedad en una población expuesta, tanto de aves domésticas como silvestres y por ende la concreción de medidas de control y profilaxis, ya sea para controlar un brote o erradicarlo.

La bibliografía revisada fue amplia y variada, encontrándose información de la enfermedad de variada índole. Hay temas en los cuales se ha profundizado bastante encontrándose textos repetidos o estudios similares de diversos autores.

Por su parte, los países que generan los mayores volúmenes de información al respecto en influenza aviar, expuestos en importancia decreciente son: Europa, Asia y América.

- Los virus influenza aviar de los subtipos H5 y H7 pueden ser de baja patogenicidad o de alta patogenicidad.
- La asociación de diferentes virus de influenza que infectan a aves silvestres permite la mezcla o reordenamiento de los genes dando lugar a la generación de nuevos virus con características biológicas diferentes.
- Los virus de influenza en su proceso de adaptación establecen una selección de progenie que se adaptan al hombre y los individuos que no tienen inmunidad.
- Las pandemias que afectan a humanos se originan por la introducción a poblaciones de nuevos serotipos del virus.
- En Asia desde diciembre de 2003 a febrero de 2006 se ha presentado un brote de influenza aviar sin precedente por la extensión y el número de países afectados

---

<sup>18</sup> <http://www.minsal.cl/ici/pandemiainfluenza/anexo%205.pdf> Revisado: 30/11/2007.

extendiéndose a Medio Oriente, Europa, y África, afectando tanto a aves silvestres, domésticas y el hombre.

- El virus influenza aviar subtipo H5N1 sólo ha mantenido los genes de HA y NA ya que los otros genes son diferentes al precursor de China y al que infectó Hong Kong en 1997.
- Es importante establecer el Plan de Prevención en los países no afectados y Control de influenza en los países afectados.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Acha PN, B Szyfres. 2003. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Organización Panamericana de la Salud. 3ª edición. Washington, D.C. USA.
- Alexander DJ. 1992. En: Proc. Third International Symposium on Avian Influenza. B C Easterday, ed. U.S. Animal Health Association, Richmond, Pp. 7–19.
- Alexander DJ, DE Swayne, RD Slemons. 1997. Avian Influenza in the Eastern Hemisphere (excluding the Pacific Basin) during 1992–1997. En: Proc. Fourth International Symposium on Avian Influenza, eds. U.S. Animal Health Association, Richmond. Pp. 9–13.
- Alexander DJ. 2000. A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology* 74, 3-13.
- Alexander DJ, I Capua, N Cox, RJ Eckroade, Y Kawaoka, TJ Myers, JE Pearson, ML Perdue, S Schultz-Cherry, D Senne, L Sims, D Waldrip. 2003. *Avian diseases* 47, 783-1268.
- Alexander DJ. 2003. Report on avian influenza in the eastern hemisphere during 1997-2002. *Avian Disease* 47, 792-797.
- Allwright DM, WP Burger, A Geyer, AW Terblanche. 1993. Isolation of an influenza A virus from ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathol.* 22, 59–65.
- Ayora-Talavera G. 1999. Influenza: Historia de una enfermedad. *Rev Biomed* 10, 57-61.
- Banks J, L Plowright. 2003. Additional Glycosylation at the Receptor Binding Site of the Hemagglutinin (HA) for H5 and H7 Viruses May Be an Adaptation to Poultry Hosts, but Does It Influence Pathogenicity?. *Avian Diseases* 47, 942–950.
- Bano S, AK Naeem, SA Malik. 2003. Evaluation of Pathogenic Potential of Avian Influenza Virus Serotype H9N2 in Chickens. *Avian Diseases* 47, 817–822.
- Barnes HJ, JR Glisson, AM Fadly, LR Mc Dougald, DE Swayne. 2003. Diseases of poultry. Editor-in chief, Y. M. Sif. 11<sup>th</sup> Edition. Iowa. USA.
- Bui M, EG Wills, A Helenius, GR Whittaker. 2000. Role of the influenza virus M1 protein in nuclear export of viral ribonucleoproteins. *Journal of Virology* 74, 1781–1786

- Buscaglia, C. 2004. Artículo de revisión, Influenza Aviar, Resumen. *In Vet* 1:71-84.
- Calnek BW. 2000. Enfermedades de las aves. 2ª edición. Editorial el Manual moderno. México D.F.
- Campos R. 1991. Replicación y genética viral. En: Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. Buenos Aires: El Ateneo Pp 25- 32.
- Capua I, S Marangon, L Selli, DJ Alexander, DE Swayne, MD Pozza, E Parenti, FM Cancellotti. 1999. Outbreak of highly pathogenic avian influenza (H5N2) in Italy during October 1997 to January 1998. *Avian Pathology* 5, 455-460.
- Capua I, S Marangon. 2000. The avian influenza epidemic in Italy, 1999-2000: a review. *Avian Pathology* 4, 289-294.
- Capua I, F Mutinelli, S Marangon, D Alexander. 2000a. H7N7 avian influenza in Italy (1999 to 2000) in intensively reared chickens and turkeys. *Avian Pathology* 6, 537-543.
- Capua I, F Mutinelli, MA Bozza, C Terregino, G Cattoli. 2000b. Highly pathogenic avian influenza (H7N7) in ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathology* 6, 643-646.
- Capua I, F Mutinelli. 2001. Mortality in Muscovy ducks (*Cairina moschata*) and domestic geese (*Anser anser var. domestica*) associated with natural infection with a highly avian influenza virus of H7N1 subtype. *Avian Pathology* 2, 179-183.
- Capua I, S Morangon. 2003a. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. *Avian Pathology* 4, 335-343.
- Capua I, C Terregino, G Cattoli, F Munitelli, JF Rodriguez. 2003b. Developed of a DIVA (Differentiating infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathology* 1, 47-55.
- Capua I, S Marangon, M dalla Pozza, C Terregino, G. Cattoli. 2003. Avian Influenza in Italy 1997–2001. *Avian Diseases* 47, 839–843.
- Capua I, C Terregino, G Cattoli, A Toffan. 2004. Increased resistance of vaccinated turkeys to experimental infection with an H7N3 low-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Pathology* 2, 158-163.
- Capua I, DJ Alexander. 2004. Avian influenza: recent developments. *Avian Pathology* 33, 393-/404.
- Capua I, S Marangon. 2006. Control of Avian Influenza in Poultry. *Emerging Infectious Diseases* 9,1319-1324.

- Cattoli G, A Drago, S Maniero, A Toffan, E Bertoli, S Fassina, C Terregino, C Robbi, G Vicenzoni, I Capua. 2004. Comparison of three rapid detection systems for type A influenza virus on tracheal swabs of experimentally and naturally infected bird. *Avian Pathology* 4, 432-437.
- Choi YK, TD Nguyen, H Ozaki, RJ Webby, P Puthavathana, C Buranathal, A Chaisingh, P Auewarakul, NTH Hanh, SK Ma, PY Hui, Yi Guan, JS Malik Peiris, RG Webster. 2005. Studies of h5n1 Influenza Virus Infection of Pigs by Using Viruses Isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *Journal of Virology* 79, 10821–10825.
- CHILE. 2002a. Ministerio de Agricultura (MINAGRI). Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Manual operativo manejo influenza aviar. Chile.
- CHILE. 2002b. Ministerio de Agricultura (MINAGRI). Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Boletín Veterinario Oficial. Influenza aviar en Chile 2002: una sinopsis.
- CHILE. 2006. Ministerio de Agricultura (MINAGRI). Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Vigilancia en zonas de riesgo asociadas a la presencia de aves silvestres y/o de corral para la detección precoz de la influenza aviar. Chile.
- Clavijo A, J Riva, J Copps, Y Robinson, EM Zhou. 2001. Assessment of the pathogenicity of an emu-origin influenza A H5 virus in ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathology* 1, 83-89.
- Coiras, M.T, Pérez-Breña, P, García, M.L. and Casas, I. 2003 Simultaneous detection of influenza A, B and C viruses, RSV and adenoviruses in clinical samples by multiplex RT-PCR. *J.Med. Virol* 69, 132-144.
- Collier L, J Oxford. 2000. Viral replication and genetics. Human Virology. Oxford: Oxford University Press, Pp 17- 26.
- Davison S, RJ Eckroade, AF Ziegler. 2003. A Review of the 1996–98 Nonpathogenic H7N2 Avian Influenza Outbreak in Pennsylvania. *Avian Diseases* 47, 823–827.
- De Marco MA, GE Foni, L Campitelli, E Raffini, L Di Trani, M Delogu, V Guberti, G Barigazzi, I Donatelli. 2003. Circulation of Influenza Viruses in Wild Waterfowl Wintering in Italy During the 1993–99 Period: Evidence of Virus Shedding and Seroconversion in Wild Ducks. *Avian Diseases* 47, 861–866.
- Deng T, J Sharps, E Fodor, GG Brownlee. 2005. In Vitro Assembly of PB2 with a PB1-PA Dimer Supports a New Model of Assembly of Influenza A Virus Polymerase Subunits into a Functional Trimeric Complex. *Journal of Virology* 13: 8669–8674.

- Donatelli I, L Campitelli, L Di Trani, S Puzelli, L Selli, A Fioretti, DJ Alexander, M Tollis, S Krauss, RG Webster. 2001. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology* 82, 623–630.
- Dunn PA, EA Wallner-Pendleton, H Lu, DP Shaw, D Kradel, DJ Henzler, P Miller, DW Key, M Ruano, S Davison. 2003. Summary of the 2001–02 Pennsylvania H7N2 Low Pathogenicity Avian Influenza Outbreak in Meat Type Chickens. *Avian Diseases* 47, 812–816.
- Easterday B, Hinshaw V, Halvorson D. 1997. Influenza. En: Calnek B, Barnes H, berad C, McDouglas L y Saif Y (eds). *Diseases of Poultry*. 10<sup>a</sup> ed. Iowa State Univesity Press: Ames , IA. Pp 583-605.
- Eckroade RJ. 1999. Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species. En: Proc. United States Animal Health Association, San Diego. Pp. 527–588.
- Eckroade RJ. 2000. Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species. In: Proc. United States Animal Health Association, Birmingham. Pp. 559–632.
- Eckroade RJ. 2001. Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species. In: Proc. United States Animal Health Association, Hershey. Pp. 415–772.
- Elbert A, B Kamps, G Koch. 2004. Performance of gross lesions at postmortem for the detection of outbreaks during the avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherland in 2003 - 2004. *Avian Pathology* 4,418-422.
- Elhafi G, CJ Naylor, CE Savage, RC Jones. 2004. Microwave or autoclave treatments destroy the infectivity of infectious bronchitis virus and avian pneumovirus but allow detection by reverse transcriptase-polimerase chain reaction. *Avian Pathology* 3, 303-3066.
- Ellis TM, CYHC Leung, MKW Chow, LA Bissett, W Wong, JS Malik Peiris. 2004. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathology* 4, 405-412.
- Ellis TM, Bousfield RB, LA Bissett, KC Dyrting, GS Luk, ST Tsim, K Sturm-ramirez, RG Webster, Y Guan, JS Malik Peiris. 2004a. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild bird in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathology* 5, 492-505.
- Fauci AS. 2006. Pandemic Influenza Threat and Preparedness. *Emerging Infectious Diseases* 1, 73-77.

- Fica AC. 2001. Vaccinología influenza: profilaxis mediante la inmunización activa. *Rev Chil Infect* 18, 133-141.
- Figuerola J, García-Sastre A, Ortín J, Pérez-Breña P, Portela A, del Real G, Soriguer R. 2006. Detección e Identificación de virus gripales. Sistemas de Alertas. En *La gripe aviaria ¿una nueva amenaza pandémica?*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (eds). Madrid, España.
- Flick R, G Hobom. 1999. Interaction of influenza virus polymerase with viral RNA in the 'corkscrew' conformation. *Journal of General Virology* 80, 2565–2572.
- Fouchier RAM, B Olsen, TM Bestebroer, S Herfst, L van der Kemp, GF Rimmelzwaan, ADME Osterhaus. 2003. Influenza A Virus Surveillance in Wild Birds in Northern Europe in 1999 and 2000. *Avian Diseases* 47, 857–860.
- Fouchier RAM, PM Schneeberger, FW Rozendaal, JM Broekman, SAG Kemink, V Munster, T Kuiken, GF Rimmelzwaan, M Schutten, GJJ van Doornum, G Koch, A Bosman, M Koopmans, ADME Osterhaus. 2004. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. 5, 1356–1361.
- Fouchier RAM, V Munster, A Wallensten, TM Bestebroer, S Herfst, D Smith, GF Rimmelzwaan, B Olsen, ADME Osterhaus. 2005. Characterization of a Novel Influenza A Virus Hemagglutinin Subtype (H16) Obtained from Black-Headed Gulls. *Journal of Virology* 79, 2814–2822.
- García-García J, C Ramos. 2006. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud pública México* vol. 48 no.3
- Gerlach H. 1994. Viruses. En: Ritchie, H y Harrison (eds), 1994. *Avian Medicine: Principles and Application*. Pp 865-928 Ed. Harrisons
- Gilbert M, P Chaitaweesub, T Parakamawongsa, S Premasathira, T Tiensin, W Kalpravidh, H Wagner, J Slingenbergh. 2006. Free-grazing Ducks and Highly Pathogenic Avian Influenza, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 2, 227-234.
- Giron B, Cáceres B. 2004. Influenza: La pandemia del siglo XXI. *INHRR* 35, 46-47.
- Gomez-Puertas P, I Mena, M Castillo, A Vivo, E Perez-Pastrana, A Portela. 1999. Efficient formation of influenza virus-like particles: dependence on the expression levels of viral proteins. *Journal of General Virology* 80, 1635–1645.

- Govorkova EA, JE Rehg, S Krauss, HL Yen, Y Guan, M Peiris, TD Nguyen, TH Hanh, P Puthavathana, HT Long, C Buranathai, W Lim, RG Webster, E Hoffmann. 2005. Lethality to Ferrets of H5N1 Influenza Viruses Isolated from Humans and Poultry in 2004. *Journal of Virology* 4, 2191–2198.
- Gregory V, W Lim, K Cameron, M Bennett, S Marozin, A Klimov, H Hall, N Cox, A Hay, YP Lin. 2001. Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs. *Journal of General Virology* 82, 1397–1406.
- Guan Y, JSM Peiris, LLM Poon, KC Dyrting, TM Ellis, L Sims, RG Webster, KF Shortridge. 2003. Reassortants of H5N1 Influenza Viruses Recently Isolated from Aquatic Poultry in Hong Kong SAR. *Avian Diseases* 47, 911–913.
- Guo YJ, FG Jin, P Wang, M Wang, JM Zhu. 1983. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J. Gen. Virol.* 64, 177–182.
- Halvorson D. 2002. The control of H5 or H7 mildly pathogenic avian influenza: a role for inactivated vaccine. *Avian Pathology* 1, 5-12.
- Hansen BA, DE Stallknecht, DE Swayne, LA Lewis, DA Senne. 2003. Avian influenza virus in Minnesota ducks 1998–2000. *Avian Dis* 47, 861–866.
- Hanson BA, DE Stallknecht, DE Swayne, LA Lewis, DA Senne. 2003. Avian Influenza Viruses in Minnesota Ducks During 1998–2000. *Avian Diseases* 47, 867–871.
- Heckert RA. 1999. Experimental infection of emus (*Dromaius novaehollandiae*) with avian influenza viruses of varying virulence: clinical signs, virus shedding and serology. *Avian Pathology* 1, 13-16.
- Hidalgo H. 2002. Libro de Conferencias VIII Seminario Internacional de Patología y Producción Avícola. Amevea – Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. Santiago. Chile . 104, 11
- Hinshaw vs, RG Webster, BC Easterday, WJ Bean jr. 1981. Replication of Avian Influenza A Viruses in Mammals. *Infection and Immunity* 34, 354-361.
- Hinshaw VS, CW Olsen, N Dybdahl-Sissoko, D Evans. 1994. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *Journal of Virology* 6, 3667-3673.
- Hiromoto Y, Y Yamazaki, T Fukushima, T Saito, SE Lindstrom, K Omoe, R Nerome, W Lim, S Sugita, K Nerome. 2000. Evolutionary characterization of the six internal genes of H5N1 human influenza A virus. *Journal of General Virology* 81, 1293–1303.



- Hooper P, P Selleck. 1998. Pathology of low and high virulent influenza virus infections. En D. E. Swayne and R. D. Slemons (eds.). Proceedings of the Fourth International Symposium on Avian Influenza. U.S. Animal Health Association: Richmond, Pp 134-141.
- Horimoto T, Y Kawaoka. 2001. Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses. *clinical microbiology reviews* 1, 129–149.
- Horimoto T, Y Kawaoka. 2005. Influenza: Lessons from Past Pandemics, Warnings from Current Incidents. *Microbiology* 8, 591 – 600.
- Jofré L, C Perret, J Dabanch, K Abarca, R Olivares, V Luchsinger, X Aguilera, V Sotomayor, A Olea. 2005. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chil Infect* 22, 75-88.
- Jones YL, DE Swayne. 2004. Comparative Pathobiology of Low and High Pathogenicity H7N3 Chilean Avian Influenza Viruses in Chickens. *Avian Diseases* 48, 119–128.
- Katz JM. 2003. The Impact of Avian Influenza Viruses on Public Health. *Avian Diseases* 47, 914–920.
- Kawano J, T Onta, H Kida, R Yanagawa. 1978. Distribution of antibodies in animals against influenza B and C viruses. *Japanese Journal of Veterinary Research* 26, 74-80.
- Kawaoka Y, S Krauss, RG Webster. 1989. Avian-to-Human Transmission of the PB1 Gene of Influenza A Viruses in the 1957 and 1968 Pandemics. *Journal Of Virology* 63, 4603-4608.
- Keawcharoen J, K Oraveerakul, T Kuiken, RAM Fouchier, A Amonsin, S Payungporn, S Noppornpanth, S Wattanodorn, A Theamboonlers, R Tantilertcharoen, R Pattanarangsang, N Arya, P Ratanakorn, ADME Osterhaus, Y Poovorawan. 2004. Avian Influenza H5N1 in Tigers and Leopards. *Emerg Infect Dis* 10; 12.
- Kilbourne ED. 2006. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases* 1, 9-14.
- Kimura H, C Abico, G Peng, Y Muraki, K Sugawara, S Hong. 1997. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Res* 48, 71-79.
- Kuiken T, G Rimmelzwaan, D Van Riel, G Van Amerongen, M Baars, R Fouchier, A Osterhaus. 2004. Avian H5N1 Influenza in Cats. *Science* 306, 241.

- Kwon YK, SJ Joh, MC Kim, HW Sung, YJ Lee, JG Choi, EK Lee, JH Kim. 2005. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the commercial domestic ducks of South Korea. *Avian Pathology* 4, 367-370.
- Lee CW, DA Senne, JA Linares, PR Woolcock, DE Stallknecht, E Spackman, DE Swayne, DL Suarez. 2004. Characterization of recent H5 subtype avian influenza viruses from US poultry. *Avian Pathology* 3, 288-297.
- Lee CW, DL Suarez, TM Tumpey, HW Sung, YK Kwon, YJ Lee, JG Choi, SJ Joh, MC Kim, EK Lee, JM Park, X Lu, JM Katz, E Spackman, DE Swayne, JH Kim. 2005. Characterization of Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza A Viruses Isolated from South Korea. *Journal of Virology* 79, 3692-3702.
- Linzitto OR, C Espinoza, CA Rodríguez, M Pecoraro. 2005. Reseña sobre vigilancia y prevención de la influenza aviar y rol zoonótico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 4, 485-92
- Lisa FP, I Barr, T Nguyen, S Mohd Noor, R Sok- Pin Tan, LV Agathe, S Gupta, H Khalil, T Long To, S Syed Hassan, EC Ren. 2006. Specific detection of H5N1 avian influenza A virus in field specimens by a one-step RT-PCR assay. *BMC Infectious Diseases* 6, 40.
- Liu M, Y Guan, M Peiris, S He, RJ Webby, D Perez, RG Webster. 2003. The Quest of Influenza A Viruses for New Hosts. *Avian Diseases* 47,849-856.
- Luke CJ, K Subbarao. 2006. Vaccines for Pandemic Influenza. *Emerging Infectious Diseases* 1, 66- 72.
- Mancini DAP, RMZ Mendonça, ALF Dias, JR Pinto. 2005. Co-infection Between Influenza Virus and Flagellated Bacteria. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 47, 275-280.
- Matrosovich M, H Klenk. 2003. Natural and synthetic sialic acid-containing inhibitors of influenza virus receptor binding. *Rev Med Virol* 13, 85-97.
- Matrosovich MN, TY Matrosovich, T Gray, NA Roberts, HD Klenk. 2004. Human and Avian Influenza Viruses Target Different Cell Types in Cultures of Human Airway Epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 13, 4620-4624.
- Matsuoka Y, H Chen, N Cox, K Subbarao, J Beck, D Swayne. 2003. Safety Evaluation in Chickens of Candidate Human Vaccines Against Potential Pandemic Strains of Influenza. *Avian Diseases* 47, 926-930.
- Moorman J. 2003. Viral characteristics of influenza. *South Med Journal* 96, 758-61.
- Morris SJ, GE Price, JM Barnett, SA Hiscox, H Smith, C Sweet. 1999. Role of neuraminidase in influenza virus-induced apoptosis. *Journal of General Virology* 80, 137-146.

- Munster VJ, A Wallensten, C Baas, GF Rimmelzwaan, M Schutten, B Olsen, ADME Osterhaus, RAM Fouchier. 2005. Mallards and Highly Pathogenic Avian Influenza Ancestral Viruses, Northern Europe. *Emerging Infectious Diseases* 10, 1545-1551.
- Muramoto Y, Ozaki H, Takada A, Park C, Sunden Y, Umemura T, Kawaoka Y, Matsuda H, Kida H. 2006. Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Causes Coagulopathy in Chickens. *Microbiology and Immunology*. 50, 73-81.
- Murphy BR, VS Hinshaw, DL Sly, WT London, NT Hosier, FT Wood, RG Webster, RM Chanock. 1982. Virulence of Avian Influenza A Viruses for Squirrel Monkeys. *Infection and Immunity* 37, 1119-1126.
- Mutinelli F, I Capua, C Terregino, G Cattoli. 2003. Clinical, Gross, and Microscopic Findings in Different Avian Species Naturally Infected During the H7N1 Low- and High-Pathogenicity Avian Influenza Epidemics in Italy During 1999 and 2000. *Avian Diseases* 47, 844-848
- Naeem K, M Naurin, S Rashid, S Bano. 2003. Seroprevalence of avian influenza virus and its relationship with increased mortality and decreased egg production. *Avian Pathology* 3, 283-287.
- Neumann G, M Hatta, Y Kawaoka. 2003. Reverse Genetics for the Control of Avian Influenza. *Avian Diseases* 47, 882-887.
- Neumann G, Y Kawaoka. 2006. Host Range Restriction and Pathogenicity in the Context of Influenza Pandemic. *Emerging Infectious Diseases* 6, 881- 886.
- Nicholson K, J Wood, M Zambón. 2003. Influenza. *Lancet* 362, 1733-45.
- Nielsen O, A Clavijo, JA Boughen. 2001. Serologic evidence of influenza A infection in marine mammals of arctic Canada. *Journal of Wildlife Diseases* 4, 820-825.
- Nili H, K Asasi. 2002. Natural cases and an experimental study of H9N2 avian influenza in commercial broilers chickens of Iran. *Avian Pathology* 3, 247-252.
- Nili H, K Asasi. 2003. Avian Influenza (H9N2) Outbreak in Iran. *Avian Diseases* 47, 828-831.
- Nishimura H, S Itamura, T Iwasaki, T Kurata, M Tashiro. 2000. Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection. *Journal of General Virology* 81, 2503-2510.

- Ohwada K, K Kitame, K Sugawara, H Nishimura, M Homma, K Nakamura. 1978. Distribution of antibody to influenza C virus in dogs and pigs in Yamagata prefecture, Japan. *Microbiol Immunol* 31, 1173-1180.
- Olsen B, Munster VJ, A Wallensten, J Waldenstrom, ADME Osterhaus, RAM Fouchier. 2006. Review: Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science* 312, 384-388
- Olsen SJ, Y Laosiritaworn, S Pattanasin, P Prapasiri, SF Dowel. 2005. Poultry-handling Practices during Avian Influenza Outbreak, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*
- Osterhaus AD, GF Rimmelzwaan, BE Martina, TM Bestebroer, RA Fouchier. 2000. Influenza B virus in seals. *Science* 288, 1051–1053.
- Olshaker J. 2003. Influenza. *Emerg Med Clin North Am* 21, 353-61.
- Perdue M. 2003. Como un virus puede tornarse repentinamente muy patógeno. *Avicultura profesional* 3, 25-27.
- Perkins LEL, DE Swayne 2001. Pathobiology of A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) Avian Influenza Virus in Seven Gallinaceous Species. *Vet Pathol* 38, 149-164.
- Perkins LEL, DE Swayne. 2003. Comparative Susceptibility of Selected Avian and Mammalian Species to a Hong Kong–Origin H5N1 High-Pathogenicity Avian Influenza Virus. *Avian Diseases* 47, 956–967.
- Pinto LH, RA Lamb. 2006. Influenza virus proton channels. *Photochem. Photobiol. Sci.*5, 629–632.
- Qiao CL, KZ Yu, YP Jiang, YQ Jia, GB Tian, M Liu, GH Deng, XR Wang, QW Meng, XY Tang. 2003. Protection of chickens against highly lethal H5N1 and H7N1 avian influenza viruses with a recombinant fowlpox virus co-expressing H5 haemagglutinin and N1 neuraminidase genes. *Avian Pathology* 1, 25-31.
- Reid AH, TG Fanning, RD Slemons, TA Janczewski, J Dean, JK Taubenberger. 2003. Relationship of Pre-1918 Avian Influenza HA and NP Sequences to Subsequent Avian Influenza Strains. *Avian Diseases* 47, 921–925.
- Reina J. 2005. Inhibidores de la neuraminidasa y su potencial utilización en la pandemia de gripe aviar. *Med Clin (Barc)* 20, 780-783.
- Rimmelzwaan GF, M Baars, R van Beek, G van Amerongen, K Lovgren-Bengtsson, ECJ Claas, ME Osterhaus. 1997. Induction of protective immunity against influenza virus in a macaque model: comparison of conventional and iscom vaccines. *Journal of General Virology* 78, 757–765.

- Rimmelzwaan GF, T Kuiken, G van Amerongen, TM Bestebroer, RAM Fouchier, ADME Osterhaus. 2003. A Primate Model to Study the Pathogenesis of Influenza A (H5N1) Virus Infection. *Avian Diseases* 47, 931–933.
- Rimmelzwaan GF, D van Riel, M Baars, TM Bestebroer, G van Amerongen, RAM Fouchier, ADME Osterhaus, T Kuiken. 2006. Influenza A Virus (H5N1) Infection in Cats Causes Systemic Disease with Potential Novel Routes of Virus Spread within and between Hosts. *American Journal of Pathology* 168, 176-183.
- Roncancio GE. 2005. Influenza aviar: la gripe del pollo. *Infectio* 9, 139-147.
- Rimmelzwaan GF, T Kuiken, G van Amerongen, TM Bestebroer, RAM Fouchier, ADME Osterhaus. 2003. A Primate Model to Study the Pathogenesis of Influenza A (H5N1) Virus Infection. *Avian Diseases* 47, 931–933.
- Root CN, EG Wills, LL McNair, GR Whittaker. 2000. Entry of influenza viruses into cells is inhibited by a highly specific protein kinase C inhibitor. *Journal of General Virology* 81, 2697–2705.
- Sakai K, K Yada, G Sakabe, O Tani, K Miyaji, M Nakamura, K Takehara. 2006. Serological and Virological Studies of Newcastle Disease and Avian Influenza in Slaughter Age Ostriches (*Struthio camelus*) in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 5, 491-494.
- Schafer W. 1955. Vergleichende sero-immunologische untersuchungen uber die viren der influenza und klassischen geflugelpest. *Z Naturforsch* 10B, 81-91.
- Scholtissek C, E Naylor. 1988. Fish farming and influenza pandemics. *Nature* 331, 215.
- Scholtissek C. 1997. Molecular epidemiology of influenza. *Arch. Virol. Suppl.* 13, 99-103.
- Schultz-Cherry S, VS Hinshaw. 1996. Influenza Virus Neuraminidase Activates Latent Transforming Growth Factor b. *Journal of Virology* 12, 8624–8629.
- Schultz-Cherry S, N Dybdahl-Sissoko, G Neumann, Y Kawaoka, VS Hinshaw. 2001. Influenza virus NS1 protein induces apoptosis in cultured cells. *Journal of Virology* 9, 7875–7881.
- Selleck PW, G Arzey, PD Kirkland, RL Reece, AR Gould, PW Daniels, HA Westbury. 2003. An Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza in Australia in 1997 Caused by an H7N4 Virus. *Avian Diseases* 47, 806–811.
- Selleck PW, PD Kirkland, AR Gould, G Arzey, RL Reece, PW Daniels, HA Westbury. 2003. An outbreak of HPAI in Australia in 1997 caused by an H7N4 virus. *Avian Dis* 47, 806–811.

- Senne DA, DL Suarez, JC Pedersen, B Panigrahy. 2003. Molecular and Biological Characteristics of H5 and H7 Avian Influenza Viruses in Live-Bird Markets of the Northeastern United States, 1994–2001. *Avian Diseases* 47, 898–904.
- Senne DA. 2003. Avian Influenza in the Western Hemisphere Including the Pacific Islands and Australia. *Avian Diseases* 47, 798–805.
- Senne DA. 2007. Avian Influenza in North and South America, 2002–2005. *Avian Diseases* 51, 167–173.
- Shinya K, M Ebina, S Yamada, M Ono, N Kasai, Y Kawaoka. 2006. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440, 435-436.
- Shope R 1931. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology. *J. Exp. Med.* 54, 373-380.
- Sims LD, TM Ellis, KK Liu, K Dyrting, H Wong, M Peiris, Y Guan, KF Shortridge. 2003. Avian Influenza in Hong Kong 1997–2002. *Avian Diseases* 47, 832–838
- Slemons RD, WR Hansen, KA Converse, DA Senne. 2003. Type A influenza virus surveillance in free-flying, non-migratory ducks residing on Eastern Shore Maryland. *Avian Dis* 47, 1107–1110.
- Spackman E, DA Senne, LL Bulaga, TJ Myers, ML Perdue, LP Garber, K Lohman, LT Daum, DL Suarez. 2003. Development of Real-Time RT-PCR for the Detection of Avian Influenza Virus. *Avian Diseases* 47, 1079–1082.
- Stallknecht DE. 1998. Ecology and epidemiology of avian influenza viruses in wild bird populations: Waterfowl, shorebirds, pelicans, cormorants, etc. En: D. E. Swayne and R. D. Slemons (eds.). *Proceedings of the Fourth International Symposium On Avian Influenza*. U.S. Animal Health Association:Richmond, Pp 61-69.
- Stallknecht DE, Nagy E, Hunter D, Slemons R. 2007. Avian Influenza. En: *Infectious Diseases of Wild Birds*. Nancy J. Thomas (US Geological Survey), D. Bruce Hunter and Carter T. Atkinson (eds.) Pp 109-123.
- Starick E, O Werner. 2003. Detection of H7 Avian Influenza Virus Directly from Poultry Specimens. *Avian Diseases* 47, 1187–1189.
- Stöhr K. 2003. The WHO Global Influenza Program and Its Animal Influenza Network. *Avian Diseases* 47:934–938.

- Suarez DL, E Spackman, DA Senne. 2003. Update on Molecular Epidemiology of H1, H5, and H7 Influenza Virus Infections in Poultry in North America. *Avian Diseases* 47, 888–897.
- Suarez DL, E Spackman, DA Senne, L Bulaga, AC Welsch, K Froberg. 2003. The Effect of Various Disinfectants on Detection of Avian Influenza Virus by Real Time RT-PCR. *Avian Diseases* 47, 1091–1095.
- Swayne DE, JR Beck, M Garcia, HD Stone. 1999. Influence of virus strain and antigen mass on efficacy of H5 avian influenza inactivated vaccines. *Avian Pathology* 3, 245-255.
- Taubenberger JK. 2003. Fixed and frozen flu: the 1918 influenza and lessons for the future. *Avian Diseases* 47, 789–791.
- Taubenberger JK, DM Morens. 2006. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Diseases* 1, 15-21.
- Thanawongnuwech R, A Amonsin, R Tantilertcharoen, S Damrongwatanapokin, A Theamboonlers, S Payungporn. 2005. Probable tiger to tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerging Infectious Diseases* 11, 699–701.
- Thornley M. 2004. Avian influenza ravages Thai tigers. *Aust Vet J* 82, 652.
- Tiensin T, P Chaitaweesub, T Songserm, A Chaisingh, W Hoonsuwan, C Buranathai, T Parakamawongsa, S Premashthira, A Amonsin, M Gilbert, M Nielsen, A Stegeman. 2005. Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases* 11, 1664-1672.
- Tourdot S, S Herath, KG Gould. 2001. Journal Characterization of a new H-2Dk-restricted epitope prominent in primary influenza A virus infection. *Journal of General Virology* 82, 1749–1755.
- Treanor J, W Glezen, K Reisinger. 2002. Influenza: new options for prevention and treatment. *Infect Med* 19, 66-71.
- Treanor J. 2005. Influenza virus. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone Pp 2060-2085.
- Tsuchiya E, K Sugawara, S Hongo, Y Matsuzaki, Y Muraki, ZN Li, K Nakamura. 2001. Antigenic structure of the haemagglutinin of human influenza A/H2N2 virus. *Journal of General Virology* 82, 2475–2484.

- Tumpey TM, DL Suarez, LEL Perkins, DA Senne, J Lee, YJ Lee, IP Mo, HW Sung, DE Swayne. 2003. Evaluation of a High-Pathogenicity H5N1 Avian Influenza A Virus Isolated from Duck Meat. *Avian Diseases* 47, 951–955.
- Van der Goot JA, G Koch, MCM de Jong, M van Boven. 2003. Transmission Dynamics of Low- and High-Pathogenicity A/Chicken/Pennsylvania/83 Avian Influenza Viruses. *Avian Diseases* 47, 939–941.
- Waddell, G, Tiegland M y Sigel M. 1963. A new influenza virus associated with equine respiratory disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 143, 587-590.
- Webby RJ, PR Woolcock, SL Krauss, DB Walker, PS Chin, KF Shortridge, RG Webster. 2003. Multiple Genotypes of Nonpathogenic H6N2 Influenza Viruses Isolated from Chickens in California. *Avian Diseases* 47, 905–910.
- Webster RG, DJ Hulse. 2004. Microbial adaptation and change: avian influenza. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 23, 453-465.
- Webster RG, M Peiris, H Chen, Y Guan. 2006. H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza *Emerging Infectious Diseases* 1, 3 - 8.
- Wit JJ, G Koch, TH Fabry, AR Elbers. 2004. A cross-sectional serological survey of the Dutch commercial poultry population for the presence of low pathogenic avian influenza virus infections. *Avian pathology* 6, 565-570.,
- Wong SSY, KY Yuen. 2005. Influenza vaccination: options and issues. *Hong Kong Medical Journal* 11, 381-90.
- Wunderwald C, RK Hoop. 2002. Serological monitoring of 40 Swiss fancy breed poultry flocks. *Avian Pathology* 2, 157-162.
- Yuen KY, SSY Wong. 2005. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med Journal* 11, 189-99.
- Yamaoka M, H Hotta, M Itoh, M Homma. 1991. Prevalence of antibody to influenza C virus among pigs in Hyogo Prefecture, Japan. *J Gen Virol* 72, 711-714.
- Zambon, M. 1998 Laboratory diagnosis if influenza. En Nicholson, K.G., Webster, R.G. y Hay, A.J. (eds.), *Text book of influenza*. Blackwell Science, Oxford. Pp. 291-313.



## 7. ANEXOS

### 7.1 ABREVIATURAS

**H:** Hemaglutinina.

**HA:** Hemaglutinina.

**IA:** Influenza Aviar.

**IAAP:** Influenza Aviar de Alta Patogenicidad.

**IABP:** Influenza Aviar de Baja Patogenicidad.

**IAMP:** Influenza Aviar de Mediana Patogenicidad.

**N:** Neuroaminidasa.

**NA:** Neuroaminidasa.

**SAG:** Servicio Agrícola Ganadero.

### 7.2 GLOSARIO

**Anseriformes:** El orden Anseriformes contiene aproximadamente 150 especies de aves en tres familias: los Anhimidae (chuñas y chajá), Anseranatidae (gansos) y los Anatidae (patos). Todas las especies del orden están muy adaptadas para una existencia acuática en la superficie de agua y una natación eficaz (aunque algunos se han adaptado a tierra).

**Antígeno:** Cualquier molécula extraña al organismo que es capaz de reaccionar e inducir respuesta inmune. Pueden penetrar en el organismo a través del tracto respiratorio, el tracto digestivo o la piel. Los antígenos más frecuentes son proteínas como las que se encuentran en ciertos componentes de virus y bacterias.

**Apoptosis Celular:** La apoptosis o muerte celular programada es una condición codificada genéticamente que al estar activada provoca una necrosis celular, la célula se recoge, su núcleo se condensa, se desconecta de las células vecinas y desaparece en un lapso corto de alrededor de una hora sin que se presenten signos de inflamación.

**Aves Acuáticas:** Son todas aquellas aves, que pasan la mayor parte de su vida en el medio dulceacuícola o muy ligado a ella.

**Aves de Corral o Aves Domésticas:** Son todas aquellas aves criadas o mantenidas en cautiverio para la producción de carne y huevos destinados al consumo. Producción de otros productos comerciales como repoblación de caza.

**Aves Costeras:** Son todas aquellas especies de aves especializadas en aprovechar los organismos que viven en la zona costera, sobre las playas o los acantilados; otras que se alimentan de los recursos que les brinda la superficie de las aguas y finalmente, las que los obtienen de las zonas profundas, capturando sus presas como "buzos".

**Aves Marinas:** Son aves que se encuentran durante la mayor parte de su vida en el mar, exceptuando quizás la época de reproducción, en la cual se sitúan en la costa.

**Aves Migratorias:** Desplazamiento masivo de aves, desde y hacia sus áreas naturales de reproducción, con carácter estacional o periódico. La migración generalmente se produce antes y después de la época de cría. Durante ésta, los animales migratorios son objeto de las variaciones estacionales del medio y experimentan cambios anatómicos y fisiológicos.

**Aves Silvestres:** Es toda aquella ave de cualquier especie que viva en estado natural, libre o independiente del hombre, sin importar cual sea su fase de desarrollo, sean migratorias o residentes, exceptuando las aves domésticas y las domesticadas, mientras conserven la dependencia del hombre.

**Aves de Traspatio:** Corresponde a la crianza de aves de corral de tipo familiar, campesina o con fines de autoconsumo que se realiza en el predio, localizados en un territorio común y delimitado.

**Bioseguridad:** Se refiere a todas las medidas tendientes a evitar la entrada y salida de agentes infecciosos de un establecimiento pecuario.

**Cepa:** Aislado de campo caracterizado virológicamente.

**Establecimiento Pecuario:** Corresponde a todo establecimiento que cuenta con animales vivos destinados a crianza, producción, comercialización, exhibición o recuperación, independiente de su escala. Como ejemplo: predios, plantas faenadoras, recintos feriales, granjas educativas, criaderos, centros de rehabilitación, etc.

**Incidencia:** Número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población en riesgo durante un período de tiempo determinado.

**Influenza Aviar de Baja Patogenicidad (IABP):** Puede causar enfermedad de baja mortalidad y mediana morbilidad que puede, no ser detectada o no presentar síntomas en algunas especies de aves.

**Influenza Aviar de Mediana Patogenicidad (IAMP):** Puede causar enfermedad de mediana mortalidad y mediana morbilidad que puede, no ser detectada o no presentar síntomas en algunas especies de aves.

**Influenza Aviar de Alta Patogenicidad (IAAP):** Es extremadamente contagiosa, multisistémica, conduce a elevada mortalidad y es causada por algunos subtipos H5 y H7 de influenza tipo A. Es una enfermedad de la lista A de la OIE (Office International des Epizoties) y no se conoce un reservorio del virus en aves silvestres como en los virus de baja patogenicidad.

**Inhibición de la Hemoaglutinación (IH):** virus como los de influenza, tienen la característica de lograr la aglutinación de glóbulos rojos, humanos, pollos o caballos. Un suero que posea anticuerpos contra estos virus, tendrá la capacidad de bloquearlo e impedir la aglutinación normal de eritrocitos. La utilidad de la prueba radica en su especificidad.

**Inhibición de la Neuraminidasa (IN):** Compuestos basados en el producto de la estructura tridimensional de la neuraminidasa, que inhibe la actividad de la sialidasa, previniendo eficientemente la salida viral de la célula.

**Inmunoprecipitación en agar gel:** test de detección de anticuerpos contra el virus de Influenza aviar.

**Hemaglutinina:** Membrana glicoproteica integral tipo I, facilita la fusión entre la envoltura viral y la membrana endosomal. Es el antígeno responsable de la respuesta humoral en el Hospedador animal.

**Hibridación:** Producción de seres híbridos. Fusión de dos células de distinta estirpe para dar lugar a otra de características mixtas. Asociación de dos moléculas con cierto grado de complementariedad.

**Lugar de Concentración de Aves Silvestres:** lugar geográfico, en el cual se observa, en forma permanente, temporal o transitoria, una cantidad importante de aves silvestres y migratorias. Como área de concentración deberá considerarse el total de aves de una comunidad; pudiendo asimismo emplearse el término para referirse a concentraciones importantes de una especie en particular, aún cuando el número parezca bajo por tratarse de especies escasas.

**Macrófagos:** Son células mononucleadas que se caracterizan por su capacidad de fagocitar y degradar material particulado. Se originan a partir de células de la médula ósea que dan origen a los monocitos de la sangre los que luego migran desde el lumen de los capilares sanguíneos al tejido conjuntivo donde terminan su diferenciación.

**Médico Veterinario Oficial:** médico veterinario que pertenece al Servicio Agrícola y Ganadero.

**MDCK:** Madin-Darby canine Kidney. Línea celular, es una de las más utilizadas, como un modelo funcional característico de un epitelio simple que incluye a las uniones estrechas y los desmosomas.

**Micromatrices:** Surgen como consecuencia de una combinación entre técnicas microelectrónicas empleadas para la fabricación de microprocesadores informáticos y materiales biológicos. En general, se puede decir que la principal característica es su capacidad para generar información en muy poco espacio. Lo que hace a esta metodología probablemente la tecnología del futuro en el campo de las investigaciones biomédicas.

**MINAGRI:** Ministerio de Agricultura.

**MINSAL:** Ministerio de Salud.

**NCI-H292:** Línea celular continua de células muco-epidermoides obtenida a partir de un carcinoma de pulmón humano, su uso preferencial es para replicación de virus respiratorios.

**Neuraminidasa:** Membrana glicoproteica integral tipo II, remueve el ácido siálico de los sialiloligosacáridos de la célula y la superficie viral. Permitiendo la salida de los virus de la célula. La neuraminidasa de los virus de la gripe A y B es una glucoproteína situada en la envoltura externa del virus y con actividad enzimática (sialidasa) que hidroliza los radicales de ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) existentes en los diferentes glucoconjugados de las membranas celulares. Esta actividad enzimática es esencial y determina la salida del virus de la célula infectada, favoreciendo la diseminación viral (hidrolizando las secreciones mucosas del aparato respiratorio).

**Nivel de Bioseguridad 3:** Este nivel es el que se encuentra en los laboratorios clínicos, de diagnóstico, algunos laboratorios universitarios y también de investigación, en el cual se realiza trabajo con agentes exóticos o que pueden causar un daño serio y potencialmente mortal como resultado de la inhalación o exposición a los mismos. El laboratorio cuenta con un diseño y con características especiales y todos los materiales son manipulados utilizando vestimenta y equipo de protección.

**OIE:** (Office International des Epizoties). Oficina Internacional de Epizootias.

**Pandemia de influenza:** Infección global de influenza causada por la emergencia de un virus con un subtipo de HA, para la cual la población humana no presenta inmunidad o esta se encuentra disminuida.

**Plantel Productivo:** espacio geográfico que consta de una o varias unidades físicas territoriales compuesta por sectores, donde se encuentran las aves domésticas o de corral con un manejo sanitario, administrativo y de registro con propósitos comunes.

**Predio o Plantel:** corresponde a todo lugar donde exista una unidad productiva de animales destinados a diversos tipos de producciones, sea en forma extensiva o intensiva, de tipo

industrial o familiar, independiente del número de animales y si éstos se encuentran en forma temporal o permanente en el establecimiento. Estos establecimientos pecuarios se pueden clasificar en varios tipos, en el caso de avícola se define a continuación:

- **Avícola:** se entenderá por tal, todo sistema productivo independiente de su escala, que esté dedicado a la crianza, producción de carne, de huevo, de genética o de plumas de aves domésticas o de corral (pollos, pavos, patos, faisanes, codornices, gansos, ratites, perdices, palomas).

**Proteínas de polimerasa (PB1, PB2 y PA)** PA: Codifica una ARN polimerasa. PB1: codifica una ARN polimerasa, la proteína PB1-F2 induce apoptosis en la célula hospedadora. PB2, codifica otra ARN polimerasa.

**Proteína de nucleocápside (NP):** Codifica una nucleoproteína.

**Proteína de la matriz (M1 y M2):** Proteína matriz (M1), justo bajo la envoltura viral, donde interactúa con el genoma celular y ayuda al ensamblaje del virus. Proteína tetramérica (M2), forma un canal iónico entre el interior del virus y el entorno, confiriendo estabilidad al virión y provee de un pH bajo, necesario para la síntesis de HA y para facilitar la descapsulación del virión.

**Proteínas no estructurales (NS1 y NS2):** La NS1 posee una acción antiinterferón importante

**Proteínas nucleares:** son las que definen los tipos A, B y C

**Redistribución Genética:** cambios antigénicos en los antígenos de superficie.

**Reordenamiento:** Un virus con segmentos genéticos derivados de más de un virus, logrado por co-infección de una sola célula por varios virus.

**Respuesta Humoral:** Se origina a raíz de la activación de linfocitos B los que proliferan y se diferencian a células plasmáticas. Estas secretan cuatro clases distintas de inmunoglobulinas, IgM, IgG, IgA e IgE, las que participan directa o indirectamente en la eliminación o neutralización de antígenos.

**Serotipo:** Es una población antigénicamente distinta de un especie de microorganismo infeccioso que se diferencia de otras subpoblaciones por medio de pruebas serológicas. Así las respuestas inmunitarias del organismo frente a un microorganismo (ej. Influenza) pueden no proteger frente a otro serotipo.

**Síndrome de Reye:** Es un trastorno que afecta el balance químico normal del cuerpo, lo que ocasiona un daño al cerebro, los riñones y el hígado. Algunos estudios muestran que existe una relación entre el síndrome de Reye y la ingesta de productos que contienen Ácido acetil salicílico por parte de niños que padecen una enfermedad viral.

**Sitio de desdoblamiento:** Sitio de unión de la HA, el cual posee múltiples aminoácidos, determinando estos la patogenicidad de la cepa.

**Subtipo:** Clasificación de virus influenza de acuerdo con los antígenos de superficie, la hemaglutinina y la neuramidasa. La infección ocasionada por un virus de un subtipo específico, no confiere protección cruzada significativa contra otros subtipos diferentes.

**Virión:** Partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa. Está compuesto por: Ácido nucleico vírico: Puede ser ADN o ARN solo uno de ellos, de cadena doble o sencilla. Proteínas víricas: Forman la cubierta externa o cápside, compuesta por subunidades que se denominan "capsómeros", son proteínas estructurales, pero el virión puede tener también proteínas enzimáticas y aglutinantes. La nucleocápside: es la cápside más el genoma(ARN o ADN), puede tener distintas formas.

**Zona de Riesgo:** denomínese a la extensión territorial de perímetro variable, donde se encuentra un lugar de concentración de aves silvestres, y a la cual, se asocian por vecindad, poblaciones de aves de corral, ya sea de traspatio o de planteles industriales.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Ulloa, mi profesor guía, Dra. Carla Rosenfeld, mi profesora colaboradora. Al T.M. Carlos Hernández, por su ayuda en la realización de esta memoria.

Les agradezco a mis padres Ismael y Nancy, por su incondicional apoyo durante las distintas etapas de mi vida, por el esfuerzo y sacrificio que han hecho al darme todo lo necesario, sin lo cual no hubiera logrado mis metas. Son lo más importante en mi vida. Mis hermanos, Deisy, Gustavo e Ignacio. A mis abuelos Elsa y Eduardo por la energía que irradian.

A mis padrinos Juan y Angélica. A mi familia, tía Edy, tío Miguel, Sandra, Valeria, que desde lejos siempre preocupada por mí. A esas pequeñas personitas, que te dan energía para seguir.

Gracias a mis compañeros de carrera y amigos, por su compañía y amistad en estos años de Universidad; Delia, Paola, Rodrigo, Rudy, Milton, Mallumy, Karina, Andrea, Pierre, Francisco, Susan y otros no tan amigos que fueron parte importante en mí vida.

Por la motivación, a mis compañeras de colegio y amigas Nancy, Alejandra y Pamela. Por preocuparse de mí. Otros amigos que su ayuda ha sido importante tanto en mi vida Universitaria, como personal; Alex, Ramón, Jorge, Clau, Carlitos, Carolina; a los chic@s de AIESEC: Osvaldo, Gustavo, Brenda, Carlos, Angy, Luchín, Noe, Víctor y el resto. Por enseñarme que hay otras perspectivas para ver la vida.

Y a los que de una u otra forma han estado en mi vida, gracias.