

Influenza

*Gripe, Grippe, Influenza Aviar,
Grippe Aviaire, Peste Aviar,
Influenza Porcina, Gripe Porcina,
Gripe del Cerdo, Influenza
Equina, Influenza Canina*

Última actualización:
Diciembre del 2009

Importancia

Los virus de la influenza son virus ARN pertenecientes familia Orthomyxoviridae que pueden afectar a las aves y a los mamíferos, incluidos los humanos. Los virus de la influenza B y C se mantienen solo en poblaciones humanas, a pesar de que ocasionalmente se aíslan de otros mamíferos.¹⁻⁹ Los virus de la influenza A pueden afectar a muchas especies, pero la gran mayoría de estos virus circulan entre las aves. Las aves acuáticas y costeras parecen ser los reservorios naturales para los virus de la influenza aviar, que son portados asintóticamente por estas poblaciones.^{1,10-17} Los virus de la influenza aviar (VIA) pueden establecerse entre las aves de corral y causar dos formas de enfermedad. Los virus la influenza aviar baja patogenicidad (IABP) la forma que normalmente transportan las aves silvestres, generalmente causan infecciones asintomáticas, enfermedades respiratorias leves o una caída de la postura en las aves de corral.^{11,13,14,18,19} Algunos virus IABP pueden mutar en poblaciones de aves de corral y convertirse en virus de influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) (. Estos virus causan una enfermedad grave que puede matar del 90 al 100% de una parvada.^{10,11,13} Unos pocos virus de la influenza A se han adaptado a los mamíferos incluidos los humanos, los cerdos, los caballos y los perros, y circulan en estas poblaciones. Estos virus se llaman virus de la influenza A humana, virus de la influenza porcina, virus de la influenza equina y virus de influenza canina, respectivamente. En las especies de mamíferos a las que se adaptan, los virus de la influenza causan enfermedades respiratorias con índices de morbilidad altos, pero bajos índices de mortalidad. Pueden ocurrir casos más severos cuando están asociados a otras enfermedades o al debilitamiento, así como también en la infancia o en la vejez.

Los virus de la influenza A que circulan en aves y mamíferos ocasionalmente se transmiten de una especie a otra. En la mayoría de los casos, estas infecciones no se propagan eficientemente; permanecen limitadas a un individuo o un pequeño grupo de individuos y pronto desaparecen de la nueva población huésped.^{1-4,11,20-24} Sin embargo, algunos de estos virus pueden adaptarse a nuevas especies causando brotes, epidemias o pandemias.^{1,2,16,20,25-32} Recientemente, un virus de influenza equina comenzó a circular en poblaciones caninas y se convirtió en el primer virus de la influenza canina.²⁸⁻³⁰ Del mismo modo, los virus de influenza aviar han causado o contribuido en pandemias pasadas desencadenadas en humanos y cerdos.^{2,20,27,31} Los virus de la influenza aviar y porcina, que son los únicos virus conocidos que afectan recurrentemente a los humanos, causan una gran preocupación como posibles agentes zoonóticos.

Los efectos de los virus de la influenza aviar en las personas son altamente variables. A pesar de que muchas infecciones humanas se limitan a conjuntivitis o enfermedades respiratorias leves, algunos virus pueden causar enfermedades graves y la muerte.^{2,11,12,15,26,33-41} En la actualidad, los virus de la IAAP H5N1 constituyen la mayor amenaza tanto para las personas como para las aves de corral. Estos virus aparecieron por primera vez a fines de la década de los años 1990. Desde entonces, se han establecido entre las aves en Asia, se han propagado a otras regiones geográficas y continúan amenazando nuevas áreas.^{11,12,42} Desde diciembre del 2009, los virus H5N1 han causado aproximadamente 450 infecciones humanas, generalmente como resultado del contacto directo con aves de corral, casi el 60% de los casos confirmados mediante pruebas de laboratorio, han sido mortales.⁴³ Los virus H5N1 del linaje asiático también han causado enfermedad en gatos domésticos, en diversas especies de grandes felinos, en civetas de palmera, en perros mapaches, en garduñas, en un perro y en un visón.^{9,11,44-55} Algunas de estas infecciones fueron mortales. Los virus H5N1 se han detectado en cerdos y zorros tibetanos, y se han establecido infecciones experimentales en una variedad de especies incluyendo zorros, hurones, roedores y conejos.^{34,51,56-58,58-70} se han informado excepcionalmente, numerosas muertes en aves silvestres, las que rara vez son afectadas por los virus de la influenza aviar.^{11,12,51,54,71-73} Se teme que una cepa H5N1 del linaje asiático podría adaptarse a los humanos, lo que posiblemente provocaría una severa pandemia humana.

Otros virus de la influenza aviar pueden experimentar la transmisión



the Center for
Food Security
& Public Health

IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

cruzada entre especies. Los virus H9N2 (IABP) los cuales se han convertido en endémicos en las aves de corral en algunas partes de Asia y Medio Oriente, pueden ser particularmente preocupantes.^{36,74,75} Estos virus han causado brotes entre las aves de corral en muchos países.^{74,78,79} Los virus H9N2 se han detectado en cerdos de china, con enfermedades respiratorias y parálisis mortal.⁷⁴ También se han informado, en humanos anticuerpos contra los virus H9N2, así como algunos casos clínicos poco frecuentes.^{36-38,74,74,80,81} Desde diciembre del 2009, las infecciones conocidas en humanos han sido relativamente leves, y no se han informado casos mortales.^{36-38,74}

Las infecciones por el virus de la influenza porcina ocurren esporádicamente entre las personas. La mayoría de estos casos han sido relativamente leves y algunos pueden haber sido asintomáticos, pero se han observado enfermedades graves y algunas muertes.^{1,3,21-24,82,94} Los virus de la influenza porcina generalmente no se adaptan bien a los humanos y la transmisión de persona a persona es usualmente poca, ó casi inexistente.^{1,2, 22, 24,89} Sin embargo, estos virus parecen haber sido los responsables de la primer pandemia humana del siglo XXI. En abril del 2009, un virus nuevo del subtipo H1N1 comenzó a circular entre las personas.^{93, 95,96} El análisis genético del virus sugiere que se originó de la recombinación entre los virus de la influenza porcina de Norteamérica y Eurasia.⁹⁷⁻⁹⁹ El nuevo virus H1N1 también se ha transmitido de personas a animales. Los cerdos son susceptibles a este virus y se han observado brotes esporádicos entre las piaras de diversos países.¹⁰⁰⁻¹¹⁶ También se han reportado brotes en parvadas de pavos, y se han reconocido unos pocos casos en hurones domésticos, gatos y perros, así como también en un guepardo de un zoológico.¹¹⁷⁻¹²⁹

Etiología

Los virus de la familia Orthomyxoviridae causan la influenza. Hay tres géneros de virus de la influenza: *influenzavirus A*, *influenzavirus B* e *influenzavirus C*.¹³⁰ Otras especies virales no se reconocen dentro de estos géneros; los miembros de cada género pertenecen a las tres especies, “virus de la influenza A”, “virus de la influenza B” o “virus de la influenza C”, respectivamente.¹³⁰ Estos virus también se denominan virus de la influenza tipo A, tipo B y tipo C.

Virus de la influenza A

Los virus de la influenza A incluyen a los virus de la influenza aviar, porcina, equina y canina, así como a los virus de la influenza A humana. Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos en base a dos antígenos de superficie; las proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Existen 16 hemaglutininas (de H1 a H16) y nueve neuraminidasas (de N1 a N9).^{11,13,19,23} Estas dos proteínas participan en la adhesión celular y de la liberación del virus desde las células, y son blancos importantes para la respuesta inmunológica.^{2,20,131} Las

aves silvestres portan la mayoría de los antígenos hemaglutinina y neuraminidasa que se conocen, pero algunos, como los H14 y H15, son poco comunes y parecen ocurrir solamente en áreas geográficas limitadas.¹⁷ Solo ciertos subtipos se encuentran en cada una de las especies de mamíferos.³ Los virus de la influenza A también se clasifican en cepas. Las cepas de los virus de influenza se describen de acuerdo a su tipo, su huésped, el lugar del primer aislamiento, el número de cepa (si lo hubiera), el año del aislamiento y el subtipo antigénico.^{1,3} [p.ej., la cepa prototipo del subtipo H7N7 del virus de la influenza equina, aislada por primera vez en Checoslovaquia en 1956, es A/eq/Praga/56 (H7N7).] En el caso de las cepas de humanos, el huésped se omite.

Cambios y deriva antigénica en los virus de la influenza A

Los virus de la influenza A cambian frecuentemente. Las cepas evolucionan, a medida que se acumulan mutaciones puntuales durante la replicación del virus; este proceso se denomina a veces “deriva antigénica”.³ Puede ocurrir un cambio más abrupto durante la recombinación genética, la que es posible cuando dos virus de influenza diferentes infectan una célula simultáneamente; cuando los virus nuevos (la “descendencia”) son ensamblados, pudiendo contener algunos genes de uno de los progenitores y algunos del otro.²⁰ La recombinación entre diferentes cepas produce la aparición periódica de cepas nuevas. La recombinación entre subtipos puede producir la aparición de un nuevo subtipo. La recombinación también puede ocurrir entre los *virus* de influenza A aviar, porcina, equina, canina y humana. Este tipo de recombinación puede producir por ejemplo, un virus “híbrido” con proteínas tanto del virus de la influenza aviar como del virus de la influenza humana.

El cambio abrupto en los subtipos que se encuentran en una especie huésped se llama “cambio antigénico”, los que pueden producirse mediante tres mecanismos: 1) la recombinación genética entre subtipos, 2) la transferencia directa de un virus completo de una especie huésped a otra, o 3) la reemergencia de un virus que se encontró anteriormente en una especie pero que ya no está en circulación.^{1,2} Por ejemplo, los virus humanos pueden continuar circulando en cerdos y podrían reemerger en la población humana.² Las derivas y cambios antigénicos producen el surgimiento periódico de nuevos virus de la influenza. Estos virus pueden causar epidemias o pandemias de influenza, al evadir la respuesta inmune.

Virus de la influenza aviar

Los virus de la influenza aviar circulan en diversas aves domésticas y silvestres.^{1,11,14,17,34} También son aislados ocasionalmente de los mamíferos, incluso de los humanos.^{1,9,11,25,26,35,37,44-53,55-57,132,133} En pollos inoculados experimentalmente, los virus de la influenza aviar se clasifican como virus de alta patogenicidad (IAAP) o de baja patogenicidad (IABP), de acuerdo a las

características genéticas del virus y a la gravedad de la enfermedad.^{11,13,19} Si bien hay excepciones (por ej., virus que se ajustan a la descripción genética de los virus de IAAP pero que causan enfermedades leves), los virus de IAAP normalmente causan enfermedades graves en las aves de corral, mientras que las infecciones de IABP son generalmente mucho más leves. Hasta el momento, todos los virus IAAP han contenido hemaglutinina H5 o H7; los subtipos que contenían otras hemaglutininas se han encontrado solamente en la forma de IABP.^{12, 18,19} Los virus H5 y H7 de IABP pueden evolucionar a cepas de alta patogenicidad, generalmente cuando circulan entre las aves de corral.^{11,12,15} Cuando un subtipo se ha establecido y circula por un tiempo, pueden ocurrir numerosas variantes en la población. Por ejemplo, entre las aves de corral, actualmente se encuentran múltiples genotipos y una variedad de clados de virus H5N1 de linaje asiático.^{11, 40, 42, 134,135}

En las especies silvestres, los virus de la influenza aviar son especialmente comunes entre las aves que viven en pantanos y otros ambientes acuáticos.¹⁷ Las aves acuáticas (orden Anseriformes) y las aves costeras o playeras (orden Charadriiformes) parecen ser reservorios naturales de los virus de la influenza A, y son portadoras de todos los subtipos conocidos, generalmente en la forma de IABP.^{1,12-17,23} Entre los huéspedes reservorio naturales, más importantes se encuentran los patos, gansos, cisnes, gaviotas, golondrinas y las aves costeras ó playeras.¹⁷ Los virus de la IABP que se encontraron en las aves silvestres pueden dividirse en linajes de Eurasia y de Norteamérica.¹⁷ Si bien los virus ocasionalmente se cruzan entre estas dos regiones geográficas, esto es poco común.¹⁷ Los subtipos predominantes en los patos silvestres varían periódicamente.¹ Por lo general, H3, H4 y H6 se detectan en los patos silvestres de Norteamérica y Europa del Norte, pero pueden encontrarse casi todos los antígenos hemaglutinina y neuraminidasa.¹⁷ Las aves zancudas (familias Charadriidae y Scolopacidae) parecen tener una mayor variedad de combinaciones de hemaglutinina y neuraminidasa que los patos. En el este de los EE. UU., se han aislado, de estas aves, virus del H1 al H12 (IABP); los virus H1, H2, H5, H7 y H9-H12 son particularmente comunes.¹⁷ Las gaviotas se infectan generalmente por virus H13 de IABP, que son poco comunes en otras especies aviares.¹⁷ También pueden portar virus H16.¹⁷ La mayoría, aunque no todas, las infecciones de las aves acuáticas y costeras ó playeras silvestres son asintomáticas.^{1, 2, 11, 12, 136,137}

Se dispone de información limitada sobre los subtipos encontrados en otras especies de aves. Entre los subtipos detectados en ratites (Ratitae) se encuentran H3N2, H4N2, H4N6, H5N1, H5N2, H5N9, H7N1, H7N3, H9N2, H10N1, H10N4 y H10N7.^{18, 51,138-140} Las cepas de las aves de jaula normalmente contienen H3 o H4; sin embargo, también pueden ocurrir infecciones por H7 o H5.^{18, 51, 60, 71, 141,142} En un estudio se encontraron muy

pocos virus de la influenza aviar en aves silvestres paseriformes, palomas y tórtolas.¹⁴³

Virus de la influenza porcina

Los virus de la influenza porcina afectan principalmente a los cerdos, pero pueden ser causa de enfermedad en los pavos.^{1,3} Se han descrito brotes recientes en hurones y visones.^{91, 144} Otras especies también pueden infectarse, sin embargo, es poco común, que esto ocurra. Un virus de la influenza porcina H1N1, que fue avirulento tanto para las aves de corral como para los cerdos, se aisló de un pato de Hong Kong, y se reportaron infecciones experimentales en terneros.^{145,146}

Los subtipos más comunes que actualmente se encuentran en cerdos son H1N1, H1N2 y H3N2; sin embargo, la situación es compleja, ya que dos o más virus de cada subtipo circulan en poblaciones porcinas.^{2, 16, 20,147} Uno de los virus H1N1 encontrado en Norteamérica es el virus “clásico” H1N1 de la influenza porcina. Este es, el primer virus de la influenza conocido que ha infectado a cerdos, se detectó en poblaciones porcinas en 1918.^{1,2,16,20} Los virus H1N1 recombinantes, los cuales contienen las mismas neuraminidasa y hemaglutinina que el virus H1N1 clásico, pero que tienen proteínas internas de los virus triples recombinantes H3N2 (ver a continuación), han cobrado importancia entre los cerdos de Norteamérica.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Hay un virus H1N1 “tipo aviar” que circula principalmente en los cerdos europeos.^{2,16,20} Este virus parece ser un virus de la influenza aviar que fue transmitido completo a los cerdos.^{16,20,151} En algunos sitios ha reemplazado al virus clásico H1N1.^{16,20} Se ha detectado un virus diferente H1N1 “tipo aviar”, junto con el virus H1N1 clásico entre los cerdos en Asia.^{9,16} También se han encontrado otras variantes. Por ejemplo, en cerdos de Canadá se han detectado virus recombinante H1N1 que consisten en genes clásicos del virus de la influenza porcina y un gen humano polimerasa PB1.¹⁵² y en el 2007 se reportó en cerdos de China, un virus de linaje completamente humano, H1N1.¹⁵³

En Norteamérica, algunos de los más importantes virus de la influenza porcina son los triples recombinantes H3N2. Estos virus emergieron por primera vez en los cerdos de Estados Unidos a fines de la década de 1990, principalmente en el Medio Oeste,^{20,34,152,154,155} y se han detectado en Canadá desde el 2005.^{89,144,156} Los virus triples recombinantes H3N2 de Norteamérica contienen proteínas hemaglutinina y neuraminidasa del virus de la influenza humana y proteínas internas del virus clásico de la influenza porcina, de un virus de la influenza aviar y de un virus de la influenza humana.¹⁵⁴ La combinación particular de los genes internos que portan estos virus se conoce como el cassette del gen interno triple recombinante (TRIG). Este cassette parece ser especialmente eficiente para generar recombinaciones del virus de la influenza porcina que posean nuevos genes de hemaglutinina y neuraminidasa, incluidos algunos virus

de la influenza humana.^{149, 150} Los virus que contienen este cassette han tenido un cambio antigénico mayor en comparación con otros virus de la influenza porcina.¹⁴⁹

Los virus H3N2 también ocurren en Europa y Asia, sin embargo, parecen ser el resultado de la recombinación entre un virus humano H3N2 que circula allí en cerdos desde 1970 y un virus “tipo aviar” H1N1.² Los virus Europeos H3N2 contienen proteínas humanas H3 y H2 y proteínas internas del virus aviar.² En China, los virus H3N2 que se han detectado, incluyen recombinantes dobles que contienen genes humanos H3 y N2 y genes internos de virus de la influenza aviar, triples recombinantes con genes humanos H3 y N2 y segmentos de genes internos de virus de la influenza porcina y aviar.¹⁵⁷ En China también se han encontrado en cerdos, algunos virus H3N2 totalmente similares a los humanos.¹⁵⁷

El virus H1N2 de los EE.UU. es un recombinante del virus clásico de la influenza porcina H1N1 con el virus triple recombinante H3N2 norteamericano.² También detectaron otras variantes, algunos virus H1N2 aislados de cerdos canadienses contenían genes de neuraminidasa y hemaglutinina provenientes de dos tipos diferentes de virus de la influenza humana, el gen polimerasa de los virus humanos H1N2 y otros genes internos de los virus clásicos de la influenza porcina H1N1.¹⁵² En Europa, el virus H1N2 es un recombinante del virus humano H1N1 y el virus europeo H3N2 “tipo humano”.^{2,16} En China, se han observado tanto el virus de la influenza porcina H1N2 de Norteamérica como las recombinaciones aparentes entre los virus de la influenza porcina clásica H1N1 y los virus de la influenza humana H3N2 norteamericanos.¹⁵⁸ Continúan descubriéndose, otros nuevos virus de la influenza porcina recombinantes.^{159,160}

Además, se han observado nuevos subtipos en algunas poblaciones porcinas. En los EE.UU. el nuevo subtipo H3N1 ha sido recientemente aislado en cerdos.^{161,162} Este subtipo parece contener genes de los virus de la influenza humana, porcina y aviar.^{161,162} En Corea se ha encontrado un virus diferente de influenza H3N1 que contiene genes de los virus de la influenza humana y porcina¹⁶³ y en Italia se ha observado un virus H3N1 que puede ser una nueva recombinación entre los virus de la influenza porcina H3N2 y H1N1.¹⁶⁴ En los EE.UU., un virus aviar H2N3 aislado de cerdos con enfermedad respiratoria contenía genes de los virus de influenza aviar y porcina.¹⁶⁵ En el sudeste de China se observó un virus aviar H9N2, proveniente de brotes de enfermedad respiratoria y parálisis en cerdos, que puede circular entre las poblaciones porcinas de ese lugar.⁷⁴ Este subtipo parece contener genes de neuraminidasa y hemaglutinina de los virus aviares H9N2 y genes internos de un virus H5N1 (Sw/SD/2/01) que también infecta a las poblaciones de cerdos en la región.⁷⁴ En Corea se han aislado de cerdos, virus recombinantes aviares H5N2 (IABP) y aviares/porcinos H5N2.¹⁶⁶ El virus aviar H5N2 parece haber estado circulando entre los cerdos desde el 2006.¹⁶⁶

El nuevo virus H1N1 de origen porcino

Los virus de la influenza porcina ocasionalmente se encuentran en humanos.^{1-4,21-24,82-94,144} En la mayoría de los casos, estos virus están poco adaptados a los humanos, y su transmisión de persona a persona es escasa o nula.^{1,2,22,24,89} En el 2009, surgió en poblaciones humanas un nuevo virus H1N1, que parece haberse originado de uno o más virus de la influenza porcina, surgió en.⁹⁷⁻⁹⁹ Este virus parece ser un recombinante entre los virus de la influenza porcina de Norteamérica y Eurasia; contiene un gen de hemaglutinina que está más estrechamente relacionado a los virus de la influenza porcina de Norteamérica, un gen de neuraminidasa que está relacionado con los virus de la influenza porcina de Eurasia, y posee genes internos de dos o más virus de la influenza porcina incluyendo los triples recombinantes H3N2 de Norteamérica y de un virus de Eurasia.⁹⁷⁻⁹⁹ De manera similar a algunos de los virus de la influenza porcina descritos anteriormente, los virus parentales de la influenza porcina incluyen algunos segmentos de genes provenientes del virus de la influenza aviar y humana.^{98,99} En el 2009, el nuevo virus H1N1 fue el virus de la influenza dominante, que se transmitió en las poblaciones humanas de casi todo el mundo.¹⁶⁷ También se ha transmitido a animales, incluidos los cerdos, aparentemente a través de humanos infectados.^{100-117,119-129}

Virus de la influenza equina

Los virus de la influenza equina principalmente infectan a caballos y otros miembros de la familia Equidae (por ej., burros, mulas y cebras).^{1,25,168,169} Los dos subtipos que se conocen que circulan en las poblaciones equinas y causan enfermedades son el H7N7 (virus equino 1) y el H3N8 (virus equino 2).^{1,3,25} Hay menos deriva antigénica en estos virus que en los virus de la influenza humana A.^{3,25} Los virus de la influenza equina H7N7 se han extinguido o se encuentran presentes en niveles muy bajos en casi todo el mundo donde se realiza vigilancia.^{1,25,170} Por el contrario, los virus H3N8 circulan ampliamente. Los virus H3N8 se han diversificado en linajes evolutivos distintivos de Eurasia y de América.^{171, 172} El linaje americano contiene el clásico linaje norteamericano (también llamado el linaje de Kentucky), el sublinaje de Florida (originalmente llamado el linaje de Florida) y el linaje sudamericano.¹⁷² Algunos virus del linaje Americano (sublinaje de Florida) también se han establecido en Europa y Asia.^{171, 172}

En 1989, una nueva cepa de influenza equina [A/eq/Jilin/89 (H3N8)] causó una epidemia grave, con altos índices de morbilidad y mortalidad, en caballos chinos.^{25, 170} Este, parece ser un virus de la influenza aviar. Un virus relacionado causó influenza en unos pocos cientos de caballos al año siguiente, pero no hubo muertes. El virus tipo aviar continuó circulando en caballos en China por al menos cinco años sin más casos mortales.

Un virus equino H3N8 recientemente pasó a los perros en Norteamérica.^{28, 29,173} Los virus de la influenza

equina también pueden infectar a perros sin establecerse en las poblaciones caninas. Se observó un brote limitado causado por un virus equino H3N8 (linaje Americano) entre perros Foxhounds en el Reino Unido en el 2002.³² Los virus equinos H3N8 demostraron infectar a perros asintómicamente mediante el contacto directo con caballos durante un estudio experimental.¹⁷⁴ En China se observaron infecciones en cerdos causadas por virus equinos H3N8.¹⁷⁵

Virus de la influenza canina

En las poblaciones caninas de diversos estados de los Estados Unidos se reportó un virus de influenza canina H3N8.^{30, 176-183} Este virus parece ser un virus de la influenza equina (sublinaje de Florida) que recientemente pasó a otras especies, y se asemeja a una cepa vista en caballos en Wisconsin en el 2004; sin embargo, el virus de la influenza canina ha variado genéticamente de los virus de la influenza equina.²⁸⁻³⁰

Un virus H3N2, aislado durante un brote de enfermedad respiratoria canina en Corea en el 2007, tiene el potencial de convertirse en el segundo virus de la influenza canina.¹³³ Hay evidencia de que este virus puede haberse transmitido entre perros durante este brote, y de que la transmisión de perro a perro ocurre rápidamente en perros infectados experimentalmente.^{133,184} El virus H3N2 parece haberse originado en aves.¹³³ Contiene segmentos de genes que pueden provenir de diversos virus aviarios.¹³³ Se han recuperado por lo menos tres aislamientos diferentes de este virus.¹³³

Virus de la influenza humana A

Los virus de la influenza humana A se encuentran principalmente en personas, pero pueden también infectar a hurones y a veces a porcinos.^{1,3,5,16,152,153,185-188} Se han informado infecciones experimentales en mapaches.¹⁸⁹ Los virus humanos también pueden replicarse, en cierta medida, en el epitelio nasal de caballos infectados experimentalmente.¹⁷⁰ Los virus H1N1, H1N2 y H3N2 circulan actualmente entre humanos.^{11,190} Los virus H1N2 se vieron por primera vez en poblaciones humanas en el 2001, probablemente como resultado de la recombinación genética entre los virus H3N2 y H1N1.^{190,191} Los virus H2N2 circularon en la población humana entre 1957 y 1968.¹ Un nuevo virus H1N1 (ver arriba) surgió en las poblaciones humanas en el 2009.

Los virus de la influenza humana cambian frecuentemente como resultado de la deriva antigénica, y ocasionalmente como resultado del cambio antigénico. Las epidemias se producen cada pocos años debido a los pequeños cambios que se producen en los virus de la influenza.^{2, 192} Las pandemias humanas más recientemente reportadas, se debieron a cambios antigénicos y ocurrieron en 1918, 1957, 1968 y el 2009.

Virus de la influenza A en otras especies

Los virus de la influenza A han sido aislados ocasionalmente de brotes o de casos ocurridos en otras especies de mamíferos. Los virus de la influenza aviar han infectado a pinnípedos, cetáceos y visones,^{1,9} y los virus de la influenza porcina han causado brotes en visones y hurones.^{91,144} Se han detectado anticuerpos contra los virus de la influenza en otras especies, entre ellas los mapaches, el ganado vacuno, el yak, las ovejas, las cabras, los renos y los ciervos,^{9,189,193} y una variedad de mamíferos, se han infectado experimentalmente.^{9,189,194-196} Hay algunos indicios, incluso la detección de ácidos nucleicos virales a través de las pruebas RT-PCR, de que los reptiles y los anfibios pueden infectarse con los virus de la influenza.⁹ Los virus de la influenza aviar del linaje asiático H5N1 parecen tener una variedad de huéspedes inusualmente amplia y pueden infectar a gatos domésticos, a diversas especies de grandes felinos, a perros, zorros, garduñas, visones, civetas de palmera asiática, perros mapaches, cerdos, hurones, roedores, picas, conejos y macacos.^{9,34,44,45,47-49,51-58,60-64,67-69,132} Algunas investigaciones no publicadas sugieren que algunos mapaches de Japón tienen anticuerpos contra el virus H5N1.¹⁹³ Con la posible excepción de los virus H5N1 en picas,⁵⁷ actualmente no hay evidencia de que los virus de la influenza se hayan adaptado a otras especies que no sean las aves, los cerdos, los humanos, los perros y los caballos, ni que estén circulando entre estas especies.

Virus de la influenza B

Los virus de la influenza B solo circulan en poblaciones humanas. Estos virus pueden causar epidemias; sin embargo, hasta el momento, no han causado pandemias.¹ Además, se los ha encontrado ocasionalmente en animales.^{1, 2, 4, 5, 9,197} Los virus de la influenza B se categorizan en linajes y no en subtipos. También, son clasificados en cepas.¹¹ Los virus de la influenza B sufren derivas antigénicas, pero estas ocurren más lentamente que en el caso de los virus de la influenza A.^{1, 190} Hasta hace poco, el linaje B/Victoria/2/87 predominaba en poblaciones humanas, y se creía que los virus de la influenza B no sufrían cambios antigénicos.^{11,198} En la década de 1990, los virus del linaje B/Yamagata/16/88 circularon en cierta medida en Asia.¹⁹⁸ Este linaje emergió en varias partes del mundo en el 2001, y en la actualidad está circulando junto con el linaje B/Victoria/2/87.^{198,199} Ciertas evidencias recientes sugieren que la recombinación entre estos dos linajes, está causando cambios antigénicos.^{199,200}

Virus de la influenza C

Los virus de la influenza C circulan en poblaciones humanas y están principalmente asociados a las enfermedades en personas.^{1,131,192,201} Hasta hace poco, no se los había asociado nunca a epidemias de grandes dimensiones.^{1,131,192,201} Sin embargo, se reportó una epidemia de influenza C de alcance nacional en Japón entre enero y julio del 2004.²⁰² También se han

encontrado virus de la influenza C en animales.¹⁻⁸ Los virus de la influenza C no se clasifican en subtipos, pero sí en cepas.¹¹ Cada cepa es antigénicamente estable y acumula pocos cambios con el paso del tiempo.²⁰³ Ciertas evidencias recientes sugieren que con frecuencia se producen recombinaciones entre diferentes cepas de virus de la influenza C.^{203,204}

Distribución geográfica

Los virus de la influenza humana, que incluyen al nuevo virus H1N1 que ingresó a las poblaciones humanas en el 2009, se encuentran en todo el mundo.^{1, 10, 205, 206} Los virus de la IABP también ocurren en aves silvestres y de corral de todo el mundo.^{1, 3, 10, 14} Los virus IAAP se han erradicado de las aves de corral en la mayoría de los países desarrollados. El brote del linaje asiático de H5N1 de IAAP comenzó entre las aves de corral del sudeste de Asia en el 2003.¹² Desde el 2003 hasta el 2007, los virus H5N1 de IAAP se expandieron a las aves domésticas y silvestres de otras regiones de Asia, así como a otras partes de Europa, el Pacífico, Medio Oriente y África.¹¹ A pesar de que algunos países (por ej., todos los países de Europa) erradican estos virus cuando se presentan en aves domésticas, esta epizootia es recurrente y no se espera que se erradique a nivel mundial en el corto plazo.¹¹ De manera inusual, algunos virus H5N1 de IAAP del linaje asiático también circulan en poblaciones de aves silvestres en Eurasia.^{11, 12, 71-73, 207, 208} Desde diciembre del 2009, la vigilancia de las aves silvestres no detectó estos virus en Norteamérica o Nueva Zelanda.^{209, 210}

Los virus de la influenza porcina son enzoóticos en la mayoría de las regiones donde hay densas poblaciones porcinas.²¹¹ Esta enfermedad es común en América del Norte y del Sur, Europa y en partes de Asia, y se ha reportado en África.^{4, 16} A pesar de que los subtipos de los virus de la influenza porcina que se encuentran en los EE.UU. y Europa son los mismos, en realidad son diferentes virus (ver “Etiología”).

La influenza equina ocurre en casi todos los países que poseen un número importante de caballos.¹⁶⁹ Solo unos pocos países, como Nueva Zelanda e Islandia están libres de esta enfermedad.^{168-170, 212} El subtipo H3N8 está ampliamente diseminado en las poblaciones de caballos.^{25, 170} El subtipo H7N7 se ha extinguido o está presente en niveles muy bajos.^{1, 25, 168, 170}

Se ha reportado la presencia del virus de la influenza canina H3N8 en los EE.UU. En el período del 2004 al 2006, se presentaron infecciones en galgos de carrera en diversos estados como Florida, Texas, Arkansas, Alabama, Arizona, Virginia occidental, Kansas, Iowa, Colorado, Rhode Island y Massachusetts.^{177, 180} Las primeras infecciones se observaron en la población canina general en Florida, pero luego el virus se expandió a otros estados.^{177, 178, 181-183, 213} La distribución de este virus en los EE. UU. es irregular; en algunos casos, causó un brote o se detectó el virus serológicamente en un área, pero luego

desapareció de esa región.²¹³ No hay evidencias de que el virus de la influenza canina esté actualmente en circulación fuera de los EE.UU. Sin embargo, ocasionalmente se observan infecciones con virus de la influenza equina entre perros en otras regiones. En el Reino Unido, un virus equino H3N8, fue responsable de un brote de enfermedad respiratoria en una criadero de perro Foxhounds en el 2002.^{32, 214} Evidencia serológica limitada, también sugiere que algunos Foxhounds del Reino Unido estuvieron expuestos a un virus H3N8 en el 2003.²¹⁵ Estos casos parecen haber sido causados por el virus de la influenza equina H3N8 que no se estableció en la población canina.^{32, 213, 214} Se observaron infecciones por H3N8 en perros de Australia durante un brote de influenza equina en el 2007; estos fueron también virus equinos que no se adaptaron a los perros.²¹³ Desde diciembre del 2009, el virus de la influenza H3N2 ha sido reportado solo en perros de Corea.¹³³

Transmisión

Transmisión de los virus de la influenza en mamíferos

En los mamíferos, los virus de la influenza se transmiten por vía aerógena, a través de la tos, el estornudo y por contacto con descargas nasales, ya sea directamente o a través de fomites.^{1, 3, 16, 25, 147, 190-192} El contacto directo y los ambientes cerrados favorecen la transmisión. En los hurones, puede ocurrir transmisión *in utero* con viremia alta después de la infección experimental.¹⁸⁸

Transmisión de los virus de la influenza aviar entre aves

En aves, los virus de la influenza aviar se excretan a través de las heces, saliva y las secreciones nasales.^{1, 3, 11, 13} Las heces contienen grandes cantidades de virus, y la transmisión por vía fecal-oral es el principal mecanismo de transmisión de los virus IABP en las poblaciones de aves silvestres.^{17, 73} También es posible la transmisión fecal-cloacal.¹⁷ La transmisión fecal se ve favorecida por la persistencia de los virus de la influenza aviar en ambientes acuáticos durante períodos prolongados, particularmente a bajas temperaturas.^{12, 17, 216, 217} Se cree que la transmisión respiratoria de los virus de IABP no es importante en la mayoría de las aves silvestres; sin embargo, es posible que tenga un rol importante en algunas especies, particularmente las que viven en la tierra.¹⁷ Algunos aislamientos recientes de los virus del linaje asiático H5N1 (IAAP) han sido encontrados en mayores cantidades en las secreciones respiratorias, que en las heces.^{73, 218, 219} Esto sugiere que, al menos en algunas aves silvestres, estas cepas ya no ser transmitidas primariamente por la vía fecal-oral.

Una vez que un virus de la influenza aviar ha ingresado a una parvada de aves de corral, este puede diseminarse en un criadero tanto por vía fecal-oral como

por aerosoles, debido a la proximidad, con que se encuentran las aves. Los fomites pueden ser importantes en la transmisión y las moscas pueden actuar como vectores mecánicos.^{12, 13, 15} Los virus de la influenza aviar también se han hallado en la yema y en la albúmina de los huevos de las gallinas infectadas con virus de IAAP.^{13, 220} Si bien es poco probable que los huevos infectados incuben, los huevos rotos pueden transmitir el virus a otros pollitos dentro de la incubadora. También es probable que los virus de IABP se excreten en los huevos, pero la evidencia actual sugiere que esto es muy poco frecuente, si es que ocurre realmente.^{221, 222}

En los países en donde la IAAP ha sido erradicado de las aves de corral, la enfermedad puede ser introducida en los criaderos a través de aves acuáticas, playeras ó costeras migratorias, o por aves de corral o fomites infectados.^{3, 12, 13} Las aves migratorias, capaces de volar largas distancias, pueden intercambiar virus con otras poblaciones en los sitios donde realicen escalas o paradas, o en donde pasen el invierno.¹⁷ Las aves silvestres normalmente portan solamente, la forma de baja patogenicidad de los virus de la influenza aviar.^{1, 12, 13, 17} Una vez introducidos en las aves de corral, estos virus se recombinan o mutan para producir virus de IAAP. Sin embargo, las cepas del linaje asiático de IAAP H5N1 parecen ocurrir regularmente en las aves silvestres, a pesar de que su importancia en la transmisión de estos virus a las aves de corral es controvertida.^{12, 207, 208, 223, 224} Los virus H5N2 de IAAP también han sido detectados recientemente en algunos patos y gansos silvestres asintomáticos de África.²²⁵

Supervivencia de los virus de la influenza en el ambiente

La supervivencia de los virus de la influenza aviar en el medio ambiente depende de la temperatura, el pH, la salinidad y de la presencia de materia orgánica.^{216, 217, 226} Estos virus, que se transmiten frecuentemente entre las aves a través de las heces, pueden persistir durante períodos de tiempo relativamente largos en ambientes acuáticos.^{217, 226} Parecen sobrevivir mejor a bajas temperaturas y en agua fresca salobre (0,5 a 30 ppm de sólidos disueltos) más que en agua salina (30 a 50 ppm).^{216, 217, 226} Se observó que los virus de IABP persistieron en agua destilada durante más de 100 días a 28 °C y 200 días a 17 °C.²¹⁶ Estos virus también continuaron siendo viables durante por lo menos 35 días en agua de peptonada a 4 °C, 30 °C ó 37 °C.²¹⁶ Se observó que diversos virus de la influenza aviar sobrevivieron durante 4 semanas a 18 °C.²¹⁶ Un estudio reciente sugirió que los virus H5 y H7 de IAAP pueden sobrevivir en agua durante períodos más cortos que los virus de IAAP; sin embargo, aún persistieron en agua fresca durante 100 días o más a 17 °C y aproximadamente de 6 a 30 días a 28 °C.²¹⁷ Los virus de la influenza aviar podrían vivir indefinidamente cuando se congelan.^{15, 216}

Algunos estudios, han examinado la persistencia del virus en las heces. En un estudio, los virus de IAAP (H7N2) persistieron hasta dos semanas en las heces y en las jaulas.²²⁷ Estos virus podrían sobrevivir hasta 32 días a una temperatura de entre 15 y 20 °C, y por al menos 20 días a una temperatura de entre 28 y 30 °C, pero se inactivaron más rápidamente cuando fueron mezclándose con heces de pollo.²²⁷ En otros estudios, se observó que los virus de IABP sobrevivieron por lo menos 44 ó 105 días en las heces.²¹⁶

Los virus de la influenza en mamíferos (que se excretan con las secreciones respiratorias) son relativamente lábiles, pero pueden persistir durante varias horas en mucosidad nasal seca.¹⁹² Hay poca información sobre la supervivencia de los virus de la influenza de los mamíferos en agua o material orgánico. En un estudio, los virus de la influenza porcina se inactivaron en purines de cerdo en un período entre 1 a 2,5 horas a una temperatura de entre 50 y 55 °C, dos semanas a 20 °C, y 9 semanas a 5 °C.²²⁸

Vías de transmisión de los virus de la influenza aviar a los mamíferos

Algunos virus de la influenza aviar pueden transmitirse a los mamíferos por contacto directo o indirecto. La transmisión es más conocida en el caso de los virus del linaje asiático H5N1 de IAAP. El contacto directo con aves muertas o enfermas parece ser la principal forma de propagación de este virus a los humanos, pero algunos casos resultaron de la exposición indirecta a través de heces contaminadas, y de la natación en agua contaminada es teóricamente una fuente de exposición.^{11, 12, 41} La ingestión de los virus H5N1 ha sido reportada en gatos domésticos infectados de forma natural, en otros félidos y en perros; también se reportó en gatos, cerdos, hurones, ratones y zorros infectados experimentalmente; y casi nunca en humanos.^{11, 45, 49, 63, 65, 66, 229} Una infección de linaje asiático H5N1 ocurrió en un perro que había comido patos muertos infectados.⁴⁹ Algo similar ocurrió con leopardos y tigres en zoológicos y con gatos domésticos que aparentemente fueron infectados cuando comieron pájaros crudos.^{45, 46, 48, 50, 53, 63} Gatos infectados en un refugio de animales probablemente ingirieron heces contaminadas de un cisne mientras este se estaban aseando; sin embargo, no puede descartarse la transmisión por aerosoles.¹³² Perros mapaches infectados en China, que fueron alimentados con pollos muertos, podrían haber adquirido el virus H5N1 por este medio.⁵⁵ En los humanos, la evidencia más fuerte de la transmisión oral, es que dos personas se infectaron con el virus del linaje asiático H5N1 luego de comer sangre de pato no cocida.^{11, 229} Hay otros casos humanos donde probablemente hubo ingestión, pero también existieron otras vías de exposición adicionales.²³⁰

Estudios experimentales sugieren que los virus de linaje asiático H5N1 pueden transmitirse a los mamíferos por las vías respiratoria, oral e intraocular; sin embargo,

no se han reportado todas las vías posibles, en cada una de las especies. Se han establecido infecciones en gatos mediante la: inoculación endotraqueal con virus del linaje asiático H5N1 y alimentación de los mismos, con pollitos infectados con H5N1.^{63,65} Los gatos parecen excretar este virus tanto por el tracto intestinal, como por el tracto respiratorio.^{53,65} Los cerdos y los zorros también pueden infectarse si se los alimenta con aves de corral infectadas con H5N1, o por inoculación intranasal o endotraqueal.^{58,66,69} Los zorros infectados pueden excretar este virus tanto a través de secreciones respiratorias como en las heces, pero se sabe que los cerdos lo excretan solamente por el tracto respiratorio.^{58,66,69} En el caso de perros infectados, los virus de linaje asiático H5N1 han sido encontrados en las secreciones respiratorias, pero no se han observado su excreción en las heces.^{67,68} En un experimento, ganado vacuno excretó pequeñas cantidades del virus H5N1 a través del tracto respiratorio luego de la inoculación intranasal; una dosis alta del virus, que había sido recuperado de gatos, se utilizó para inocular al ganado vacuno. También es posible la excreción del virus de linaje asiático H5N1 a través de las heces en los humanos: este virus ha sido recuperado de un niño con diarrea.²³¹ Además, puede encontrarse en la orina de algunos mamíferos.⁹

El ojo puede actuar como punto de ingreso para algunos virus de IAAP. Luego de la inoculación intraocular de ratones y hurones con cepas las H7 y H5N1 (IAAP), los virus fueron detectados en el tracto respiratorio y causaron enfermedades sistémicas.^{196, 232,233} No se ha estudiado en profundidad la transmisión transplacentaria de los virus de la influenza aviar en mamíferos; sin embargo, se detectaron antígenos virales y ácidos nucleicos en el feto de una mujer que murió de una infección con un virus de linaje asiático H5N1.²³⁴

Existen pocos informes detallados de infecciones en mamíferos causadas por virus aviares de IAAP. Los mapaches que fueron inoculados intranasalmente con el virus H4N8 de IAAP, excretaron el virus por el tracto respiratorio pero no por el tracto digestivo.¹⁸⁹ Estos mapaches pudieron transmitir este virus a otros mapaches no infectados.¹⁸⁹

Transmisión de los virus de la influenza entre especies: casos esporádicos, transmisión limitada y saltos entre especies

Normalmente, los virus de la influenza porcina circulan entre los cerdos, los virus de la influenza equina entre la familia Equidae, los virus de la influenza aviar entre las aves y los virus de la influenza humana entre las personas. Si bien estos virus ocasionalmente infectan a otras especies que no sean su huésped habitual, el virus se adapta muy poco a la nueva población huésped y con frecuencia afecta a uno o a unos pocos individuos. En forma ocasional, uno de esos virus puede provocar un brote. Por ejemplo, los virus de la influenza aviar han

afectado a visones, caballos, focas y cerdos; los virus de la influenza porcina han causado brotes en hurones, visones y pavos, los virus de la influenza equina han infectado a perros.^{1,3,9,16,25,26,28,32,91,133,144} Generalmente, para que haya una transmisión eficiente debe existir una nueva proteína hemaglutinina y/o neuraminidasa para evadir la respuesta inmunológica, además de proteínas virales que estén bien adaptadas a las células del nuevo huésped.²⁰ Muchos brotes terminan sin la adaptación permanente del virus a la especie. En la mayoría de los casos mencionados arriba, el virus desapareció, con el tiempo, de la nueva población huésped con el tiempo.

Sin embargo, es posible que el virus se establezca en una nueva especie. Esto ha ocurrido ocasionalmente con virus completos que saltan a nuevos huéspedes. El virus de la influenza canina, que saltó de los caballos a los perros, es un buen ejemplo. Hay evidencia que sugiere que el virus H1N1, que causó la pandemia mortal de "gripe española" de 1918, fue probablemente un virus aviar intacto que se adaptó a los humanos.^{20, 27,31} La diseminación es más probable si el nuevo virus se recombina con un virus que ya esté adaptado a la especie.¹¹ La recombinación puede ocurrir en las propias células del nuevo huésped.^{11, 12,20} También puede ocurrir en un huésped intermediario, particularmente en un cerdo.^{2, 11, 12,20} Los cerdos tienen receptores que pueden ligar los virus de la influenza porcina, humana y aviar.^{2, 16, 23,147} Por esta razón, se los ha llamado "vasos mezcladores" para la formación de nuevos virus. La sucesiva recombinación entre los virus de la influenza humana, aviar y porcina ha resultado en una gran variedad de virus de la influenza porcina que contienen segmentos originados en dos o más especies. (Ver la sección "Etiología" para obtener una descripción de algunos de estos virus). Recientemente, las células de codornices también han demostrado la capacidad de ligar los virus de la influenza humana y aviar.²³⁵ A pesar de que la recombinación puede ocurrir en cualquier lugar, muchos virus nuevos se originan en Asia. En la región rural de China y en otras regiones, una variedad de especies incluidas los patos se crían en contacto directo entre sí y con los humanos.^{1, 2,34} Esto aumenta la probabilidad para la recombinación viral.

Transmisión de los virus de linaje asiático H5N1 entre mamíferos

Debido a que los virus de la influenza aviar de linaje asiático H5N1 pueden provocar enfermedades mortales en los humanos y en otros mamíferos, hay una seria preocupación sobre la posibilidad de que los virus puedan adaptarse a estas especies. Durante la década en que los virus H5N1 han estado circulando entre las aves, estos virus han cambiado y se han diferenciado en diversas cepas y clados.^{11,40,42,134,135} Un estudio anterior demostró que, desde 1999 hasta el 2002, los virus de la influenza aviar H5N1 que fueron aislados de patos sanos en el sur de China adquirieron la habilidad de replicarse y causar

una enfermedad mortal en los ratones.^{34,62} Desde diciembre del 2009, la transmisión de huésped a huésped ha sido escasa o nula en los mamíferos, con la posible excepción de las picas. Se ha observado una transmisión limitada de los virus de linaje asiático H5N1 entre tigres de zoológico y gatos domésticos infectados experimentalmente.^{50,63} No se observó la transmisión de animal-animal, en gatos asintomáticos, infectados por tener contacto con un cisne enfermo o en cerdos infectados experimentalmente.^{58,132} En un estudio, un virus del linaje asiático H5N1 no se transmitió a un perro, ni a tres gatos que estaban en contacto con cuatro perros infectados experimentalmente, ni a tres perros que estaban en contacto con gatos infectados.⁶⁷ Sin embargo, hay evidencia reciente de que los virus de linaje asiático H5N1 pueden haberse establecido entre las poblaciones de picas en China; estos virus no parecen provocar signos clínicos graves en estos animales.⁵⁷

En humanos, se han documentado pocos casos de propagación persona-persona, y estos casos ocurrieron después del contacto directo prolongado.^{11,12} En el 2007, un virus de linaje asiático H5N1 con la habilidad de ligarse a receptores humanos se aisló a partir de una persona en Tailandia.²³⁶ No se conoce si esta modificación habría permitido que el virus se transmita en forma más eficiente entre personas.²³⁶ Hasta la fecha, este aislamiento particular se encontró solo una vez, y puede haber sido eliminado mediante las medidas de control de la infección. Hasta diciembre del 2009, no se ha reportado una transmisión entre personas sostenida.^{11,12}

Virus de la influenza zoonóticos reportados en humanos

Infecciones causadas por los virus de la influenza aviar o porcina son periódicamente observadas en humanos. Salvo raras excepciones, estos virus no se han adaptado a las personas.

Virus de influenza aviar en humanos

Dos de las últimas cuatro pandemias humanas parecen haber sido el resultado de la recombinación entre los virus de la influenza aviar y humana.²⁰ El virus H2N2 ('gripe asiática') de 1957 contenía hemaglutinina y neuraminidasa y una proteína interna aviar, además de otras cinco proteínas de una cepa humana H1N1. El virus H3N2 de la 'gripe de Hong Kong' de 1968 tenía dos proteínas nuevas de un virus aviar, la nueva hemaglutinina y una proteína interna, pero conservó la neuraminidasa y el resto de las proteínas del virus H2N2.^{2,20}

- Ocasionalmente, las enfermedades causadas por los virus de la influenza aviar H5, H7 y H9 se observan en personas.^{11,12,23,37,38} La mayoría de estas infecciones han resultado del contacto directo con aves de corral o fomites infectados; sin embargo, durante un brote en los Países Bajos en el 2003, también se infectaron tres miembros de la

familia de personas que trabajaban con aves de corral.^{11,35} El subtipo viral fue, H7N7. Hasta el momento, no se han registrado transmisiones sostenidas persona – persona de ninguno de los virus que se encuentran actualmente en circulando en las poblaciones de aves.

- Los virus de la influenza aviar de linaje asiático H5N1 han sido responsables de casi 450 casos clínicos confirmados en humanos, luego de haber tenido contacto con aves de corral infectadas.^{2,11,12,15,34,43} Debido a que la exposición a estos virus puede ser alta en algunas poblaciones humanas, y la enfermedad clínica es generalmente grave^{12,38,41} (por lo tanto, más fácil de diagnosticar), es difícil determinar si estos virus son más propensos a infectar a humanos que otros subtipos.
- Algunos virus H9N2 que están circulando en la actualidad podrían experimentar una transmisión entre especies relativamente frecuente.⁷⁴ Los virus H9N2 (IABP), que circulan en regiones de Asia y el Medio Oriente, se han asociado a enfermedades en cerdos chinos.^{74,75} Los humanos también pueden infectarse por los virus H9N2. Encuestas realizadas en China registraron que entre el 0 y el 4,5% de las poblaciones humanas estudiadas tenían anticuerpos contra los virus H9.^{74,80,81} En un estudio realizado, la seroprevalencia general fue de 4,5%; fueron seropositivos el 15,5% de los vendedores minoristas de aves de corral, entre el 2,6 y el 5,7% de los granjeros y otras personas que trabajan con aves de corral, y el 1,3% de la población en general.⁸⁰ Otro estudio registró seroprevalencias de entre el 0 y el 1,7% en personas que trabajaban con aves de corral, dependiendo de la región geográfica.⁸¹ Se han observado infecciones sintomáticas ocasionales en humanos infectados por el virus H9N2.^{11,12,34,36,37} En general, estos casos parecen ser indistinguibles clínicamente de las infecciones causadas por el virus de la influenza humana.³⁶
- Algunas pruebas serológicas sugieren que las personas que trabajan con aves de corral, los veterinarios y los cazadores pueden estar regularmente expuestos a los virus de la influenza aviar de diversos subtipos; se han encontrado anticuerpos contra los virus H4, H5, H6, H7, H9, H10 y H11 en personas sanas.^{38,80,81,240-242} Estos anticuerpos pueden ser más frecuentes entre personas que tienen contacto con aves de corral criadas en el campo o en el tras patio, que las personas que trabajan con aves de corral en sistemas confinados.^{242,243} Se ha establecido que infecciones experimentales, en algunos casos, eran acompañadas de signos respiratorios y otros

síntomas de la influenza leves en voluntarios humanos, inoculados con algunos subtipos incluidos el H4N8, el H10N7 y el H6N1.³⁸

Virus de la influenza equina y virus de la influenza canina en humanos

- No hay informes publicados de que los virus de la influenza equina o canina causen enfermedad en humanos luego de una exposición natural. La evidencia serológica y un experimento con voluntarios sugieren que los humanos podrían ser susceptibles a los virus equinos.¹

Desinfección

Los virus de la influenza son susceptibles a una gran variedad de desinfectantes, incluido el hipoclorito de sodio, el etanol al 70%, los agentes oxidantes, compuestos de amonio cuaternario, aldehídos (glutaraldehído, formaldehído), fenoles, ácidos, iodopovidona y los solventes para extraer lípidos.^{3,130,192,216,253} También pueden inactivarse con una temperatura de 56 °C durante un mínimo de 60 minutos (o a mayores temperaturas en períodos más cortos de tiempo), o mediante radiación ionizante o a pH bajo (pH 2).^{3,130,192,216,227} Los virus de la influenza aviar parecen ser más resistentes a altas temperaturas y a un pH bajo que los virus de la influenza de los mamíferos.⁹

Infecciones en humanos

Período de incubación

El período de incubación de la influenza humana estacional es corto; la mayoría de las infecciones aparecen después de uno a cuatro días.^{1,190-192} Las infecciones por el nuevo virus H1N1 que circulan en los humanos normalmente se hacen notorias en un lapso entre dos y siete días.^{254,255}

El período de incubación de la influenza aviar en humanos es difícil de determinar.¹² Los datos limitados de las infecciones con H5N1 del linaje asiático sugieren que, en el caso de este virus, puede variar entre dos y ocho días y podría durar hasta 17 días.¹² En la mayoría de los casos, los primeros síntomas ocurren en un lapso entre dos y cinco días.⁴⁰ La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente sugiere utilizar un período de incubación de siete días para las investigaciones a campo y controlar a las personas que entren en contacto con el paciente.¹²

Signos clínicos

Influenza humana estacional

Las infecciones por los virus de la influenza humana A o B sin complicaciones, se caracterizan generalmente por presentar síntomas respiratorios, los cuales pueden incluir fiebre, escalofríos, anorexia, dolor de cabeza, mialgia, debilidad, estornudo, rinitis, dolor de garganta y tos seca.^{1,131,188,190-192} También es posible que causen

diarrea, dolor abdominal y fotofobia.^{131,188} Las náuseas, los vómitos y la otitis media, son comunes en los niños, y pueden ocurrir convulsiones febriles en los casos graves.^{190,191} En niños pequeños, los signos iniciales pueden simular una sepsis bacteriana.^{190,191} La mayoría de las personas se recuperan en un lapso de uno a siete días, pero en algunos casos, los síntomas pueden durar dos o más semanas.^{131,190,192}

En algunos individuos, especialmente en aquellos que padecen enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas, pueden verse síndromes más severos, incluida la neumonía.^{131, 190-192} También pueden ocurrir infecciones bacterianas o virales secundarias.^{1, 131, 190,191} Además, la influenza A ha sido asociada a la encefalopatía, a la mielitis transversa, al síndrome de Reye, a la miocarditis, a la pericarditis y a la miositis.^{190, 192}

Debido a que los virus de la influenza C son difíciles de aislar, hay pocos informes de sus características clínicas. Se cree que estos virus causan principalmente enfermedades leves en las vías respiratorias superiores en niños y jóvenes adultos, pero también pueden ocurrir casos más severos, con signos en las vías respiratorias inferiores, que incluyen bronquitis o neumonía; algunas descripciones recientes sugieren que desde el punto de vista clínico no pueden distinguirse de la influenza A o B.^{1,201,203,204,256-258} En un estudio reciente, los signos clínicos más comunes fueron fiebre, tos y descarga nasal, pero 29 de 179 niños fueron hospitalizados con enfermedades más graves como neumonía, bronquitis o bronquiolitis.²⁵⁹ Las enfermedades más graves se presentaron en niños menores de dos años.²⁵⁹ La fiebre y la tos fueron los signos más comunes, en 14 pacientes de Francia, presentándose en algunos individuos: rinitis, faringitis, sibilancia y otitis.²⁵⁷ Este estudio también registró signos en el tracto respiratorio inferior que incluyeron neumonía y bronquiolitis en unos pocos pacientes.²⁵⁷ En cuatro niños infectados en Cuba se observó fiebre, tos, artralgia, dolor de cabeza, dolor de garganta y rinorrea.²⁵⁸ Un estudio realizado en España, en unos pocos niños, se registró la ocurrencia de fiebre alta y enfermedades en el tracto respiratorio inferior que se consideraron lo suficientemente graves como para requerir hospitalización.²⁵⁶ En algunos pacientes se registraron síntomas gastrointestinales como la diarrea y los vómitos; en algunos, pero no en todos los casos, hubo coinfecciones debidas a patógenos gastrointestinales.^{256,257} Algunas infecciones con el virus de la influenza C pueden ser asintomáticas.

Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En la mayoría de las personas, el nuevo virus H1N1 causa una enfermedad relativamente leve que se asemeja a la enfermedad causada por otros virus de la influenza humana.^{167,167,205,205,255,255,260-262} En un número significativo de casos se registraron vómitos y diarrea.^{205,255,261,262} La mayoría de las personas tienen una

enfermedad autolimitante y se recuperan en una semana.²⁶⁰ La neumonía viral primaria grave o el síndrome agudo de dificultad respiratoria, ocurren en un porcentaje pequeño de casos y pueden ser mortales.^{167,255,262-265} Los pacientes que se enferman de gravedad normalmente comienzan a deteriorarse entre 3 y 5 días después del comienzo de los síntomas, y su condición se agrava rápidamente, normalmente progresando hacia la insuficiencia respiratoria dentro de las 24 horas.^{260,265} Como otros virus de la influenza, el nuevo virus H1N1 también puede exacerbar enfermedades crónicas, especialmente las enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y algunos casos pueden complicarse con infecciones bacterianas secundarias.^{260,261,265,266} Las enfermedades subyacentes, la corta edad, en niños y el embarazo aumentan el riesgo de padecer enfermedades graves.^{167,260,264,267-270} Un importante número de casos graves o mortales se registraron en niños o adultos jóvenes sanos, que normalmente no se hubieran considerado con un alto riesgo de sufrir complicaciones.^{167,260,264,267,268}

Virus de la influenza aviar en humanos

Ocasionalmente se han registrado infecciones en humanos por los virus de la influenza aviar. Tanto niños como adultos sanos, así como aquellos que poseían enfermedades crónicas han sido afectados.¹² Algunas infecciones se han limitado a la conjuntivitis y a los síntomas típicos de la influenza; otros casos, especialmente los causados por los virus de linaje asiático H5N1, fueron graves o mortales.^{2, 11, 12, 15,33-35,38}

Virus de linaje asiático H5N1

Los virus del linaje asiático H5N1 de IAAP parecen causar enfermedades más graves que otros virus IAAP o IABP.³⁸ Los primeros signos tienden a ser fiebre alta y síntomas en las vías respiratorias superiores que se asemejan a los de la influenza humana estacional.^{12,40,271} En algunos pacientes, puede haber sangrado de las mucosas o síntomas gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal.^{12,40,271} En el diagnóstico no siempre se presentan los signos respiratorios; dos pacientes de Vietnam del sur tuvieron encefalitis aguda sin síntomas que indiquen un compromiso de las vías respiratorias.¹² De manera similar, un paciente de Tailandia solo tuvo fiebre y diarrea.¹² Muchos pacientes desarrollan la enfermedad en el tracto respiratorio inferior poco tiempo después de los primeros signos; los síntomas pueden incluir dolor pectoral, disnea, taquipnea, ronquera y crepitaciones, durante la inspiración.^{12,40} En ocasiones, las secreciones respiratorias y la expectoración están teñidas de sangre.^{12,40} La insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal, la encefalitis y las disfunciones multiorgánicas son comunes en las últimas etapas, y puede ocurrir la coagulación intravascular diseminada (CIVD).^{12,40,271} Ocasionalmente, se han reportado casos

más leves particularmente en niños.^{38,39} Una infección por H5N1 en un niño con signos en las vías respiratorias superiores y una recuperación sin complicaciones luego del tratamiento con antibióticos fue detectada luego de una vigilancia rutinaria del virus.³⁹ Las infecciones asintomáticas por el virus del linaje asiático H5N1 parecen poco frecuentes.^{38,41}

Las siguientes infecciones humanas por los virus de linaje asiático H5N1 y otros virus de influenza aviar se registraron entre 1997 y el 2009:

- En 1997, se registraron las primeras dieciocho infecciones por H5N1, en personas, durante un brote de IAAP entre aves de corral de Hong Kong.^{2, 11, 12, 15,34} Los síntomas incluyeron fiebre, dolor de garganta y tos y, en algunos casos, dificultad respiratoria grave y neumonía viral.¹² Dieciocho personas fueron hospitalizadas y seis murieron.
- En 1999, la influenza aviar (H9N2 de IABP) fue confirmada en Hong Kong en dos niños con signos en las vías respiratorias superiores, fiebre, dolor de garganta, dolor abdominal y vómitos.^{11, 12, 34,38} Las enfermedades fueron leves y ambos niños se recuperaron. No se registraron otros casos. Entre 1998 y 1999, en la región continental de China, también se registraron seis infecciones por H9N2 no relacionadas, asociadas a una enfermedad grave de las vías respiratorias; las seis personas se recuperaron.^{11,34,38}
- En el 2002, se encontraron anticuerpos contra un virus aviar H7N2 en una persona en Virginia, después de un brote de IABP entre aves de corral.¹¹
- En el 2003, se registraron dos infecciones por H5N1 de IAAP en una familia de Hong Kong que había viajado a China.^{11, 12,34} Una de las dos personas murió. Otro miembro de la familia murió a causa de una enfermedad respiratoria mientras estaba en China, pero no se le realizaron estudios.
- En el 2003, un total de 347 de infecciones en aves de corral (sospechadas y confirmadas) y 89 infecciones en humanos se relacionaron con un brote de H7N7 de IAAP entre aves de corral en los Países Bajos.^{11, 33,35} La mayoría de los casos ocurrieron entre personas que trabajaban con aves de corral, pero tres miembros de la familia, de estas personas también se enfermaron.^{11, 35} En 78 de los casos confirmados, el único signo de infección fue conjuntivitis.³⁵ Dos personas tuvieron síntomas de influenza tales como fiebre, tos y dolores musculares. Cinco tuvieron tanto conjuntivitis como enfermedad compatible con la influenza. (Cuatro casos se clasificaron como "otros"). Se registró únicamente la muerte de un veterinario que se encontraba sano, quien desarrolló un síndrome agudo de dificultad respiratoria grave y otras complicaciones.³⁵ Sus

signos iniciales incluyeron fiebre alta persistente y dolor de cabeza, pero no tuvo signos de enfermedad respiratoria. El virus aislado del caso mortal había acumulado un importante número de mutaciones, mientras que los virus de la mayoría de los otros individuos no lo habían hecho.³⁵ Este virus causó infecciones graves o mortales en hurones y ratones infectados experimentalmente, mientras que otros virus H7 aislados de casos humanos más leves ocurridos en Norteamérica, fueron significativamente menos virulentos.¹⁹⁶

- Se han registrado casos de conjuntivitis en focas infectadas después del contacto con virus aviares H7N7 de IAAP.^{26,35}
- En el 2003, se confirmó una infección con H9N2 de IAAP en un niño de Hong Kong.^{11,12,36} Los síntomas incluyeron fiebre leve, deshidratación leve y tos.³⁶ El niño fue hospitalizado, pero se recuperó.
- En el 2003, se registró una infección por H7N2 IABP con signos respiratorios en un paciente de Nueva York.¹¹ La persona, que tuvo una enfermedad subyacente grave, fue hospitalizada pero se recuperó.
- En el 2004, se confirmaron dos casos de conjuntivitis y síntomas similares a la gripe en personas que trabajan con aves de corral en Canadá.¹¹ Un virus fue de IABP; el otro fue de IAAP. Ambas personas se recuperaron después del tratamiento con un fármaco antiviral. Se sospecharon, pero no se confirmaron, otras diez infecciones; estos casos incluyeron tanto conjuntivitis como síntomas en las vías respiratorias superiores. Todas las infecciones se asociaron a un brote causado por un virus H7N3 en aves de corral.
- Entre el 2004 y el 2008, las enfermedades y las muertes humanas esporádicas fueron asociadas a los brotes generalizados de influenza aviar de alta patogenicidad de linaje asiático H5N1 que surgieron entre las aves de corral. Desde el 11 de diciembre de 2009, se han reportado 445 casos humanos confirmados a la OMS; 263 casos fueron mortales.⁴³
- En el 2007, se reportó una infección leve por el virus H9N2 de IABP en un bebé de 9 meses de vida de Hong Kong.¹¹
- En el 2008, se encontró un virus H9N2 en un bebé de 2 meses de vida en China.³⁷

En el 2009, se reportó una infección causada por un virus H9N2 en una niña de 3 años con fiebre, tos y descarga nasal en Hong Kong.³⁷ Se la hospitalizó, pero se recuperó. No hay indicios en el informe de que este caso haya sido más grave que las infecciones reportadas anteriormente.

Virus de la influenza porcina en humanos

La evidencia serológica sugiere que las infecciones por el virus de la influenza porcina pueden ocurrir regularmente entre las personas que están expuestas por su trabajo.^{1, 2, 23, 240,246-248} Debido a que se han descrito pocas infecciones por los virus de influenza porcina, se desconoce si los síntomas causados por estos virus difieren significativamente de los causados por la influenza humana.²³ Entre las infecciones por influenza porcina se encuentran los casos que siguen a continuación. Debe tenerse en cuenta que los casos graves o mortales son más propensos a ser investigados que los casos leves dado que estos últimos se asemejan a la influenza humana estacional.

- Se reportó un brote localizado en Fort Dix, Nueva Jersey, en 1976. Un virus de la influenza porcina H1N1 se aisló de cinco reclutas con enfermedad en las vías respiratorias, incluso, de uno que murió de neumonía.^{1, 2, 22} Otras personas en la base pudieron haberse enfermado con la misma infección.^{21, 244} La evidencia serológica sugiere que aproximadamente 500 personas del fuerte habían sido infectadas mediante la propagación persona-persona. (Este virus no es el mismo involucrado en la pandemia de origen porcino H1N1 de 2009).
- Se reportó una enfermedad autolimitante con síntomas de influenza en un estudiante universitario infectado por un virus H1N1 en 1979.²² Hubo evidencia de que su compañero de dormitorio se había infectado pero permaneció asintomático.
- En 1980, un niño pequeño sufrió una infección por un virus H1N1 con síntomas de influenza, incluyendo diarrea, pero se recuperó.²² No hubo evidencias de propagación a su familia.
- Se aisló el virus de la influenza porcina (H1N1) de un niño inmunodeprimido con neumonía fulminante que murió en 1982.⁸² En cinco personas que habían tenido contacto con el niño se encontró evidencia serológica de la posible infección, pero ésta no se propagó.
- En 1986, un virus H1N1 provocó una neumonía viral grave en una persona de 29 años que trabajaba en un criadero de cerdos de los Países Bajos.⁸⁵ El granjero había estado en contacto con cerdos que mostraban signos de una enfermedad respiratoria.
- En 1988, se aisló un virus de la influenza porcina H1N1 de una mujer embarazada que padecía neumonía viral en Wisconsin.⁸⁸ Aparentemente se infectó mientras atendía una feria de agricultura, y murió poco tiempo después de dar a luz. Varios trabajadores de la salud desarrollaron síntomas de influenza después de la exposición.²¹
- En 1991, un cuidador de animales joven y con buen estado de salud, de un laboratorio de

Maryland murió de neumonía causada por un virus de la influenza H1N1.⁸³ Tenía un estrecho contacto con los cerdos de un centro de investigación. El virus pareció ser recombinante, pero todos los segmentos del gen se originaron en el virus de la influenza porcina. Ninguna persona que tuvo contacto con el cuidador se enfermó, y solo una persona fue seropositiva.

- En 1993, un virus de la influenza porcina H1N1 provocó neumonía viral grave en un niño de 5 años que vivía en un criadero de cerdos en los Países Bajos.⁸⁵
- En el 2004, en las Filipinas se aisló un virus asiático H1N2 de la influenza porcina de un hombre de 25 años con síntomas de influenza que incluían fiebre alta, mareo y vómito ocasional.²⁴ Se recuperó sin complicaciones. No hubo evidencias de transmisión persona- persona.
- En el 2005, se aisló un virus asiático de la influenza porcina H1N1 de un niño de 4 años que padecía descarga nasal, fiebre y mialgia en Tailandia.²⁴ El niño se recuperó sin complicaciones, y no hubo evidencia de que el virus haya infectado a otras personas.
- En el 2005, se recuperó un virus recombinante de la influenza porcina de un granjero con síntomas de influenza de Canadá.⁸⁹ El virus, que también se encontró en cerdos enfermos de la granja, era un virus triple recombinante H3N2 con genes de los virus de las influencias porcina, humana y aviar. Al individuo infectado se le administraron fármacos antivirales y éste se recuperó sin complicaciones. Otros trabajadores del criadero fueron tratados profilácticamente y no se enfermaron.
- En el 2007, se aisló un virus de la influenza porcina H3N2 de un niño con una enfermedad respiratoria de Canadá.⁹⁰ El niño fue hospitalizado, pero se recuperó. No tenía contacto directo con animales, pero vivía en una granja comunitaria. Cuatro de los 7 miembros de su familia y 4 de las otras 46 personas en la granja tenían anticuerpos contra este virus.
- En noviembre de 2008, se registró un caso leve autolimitante de influenza porcina H1N1 en una mujer de 50 años que trabajaba en un criadero de cerdos en España.⁸⁶ El caso se diagnosticó solo porque el médico participaba de un programa de vigilancia de influenza y recogió una muestra de laboratorio para la identificación del virus.⁸⁷ El médico que atendió a la mujer informó que ésta tenía una enfermedad similar a la influenza poco tiempo después, pero no se le realizaron pruebas para detectar el virus. No se asociaron otros casos potenciales a esta infección.
- Entre 2005 y febrero de 2009, 11 infecciones humanas debidas al virus de la influenza porcina triple recombinante H1N1 se reportaron a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC).⁸⁴ Los síntomas incluyeron fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mialgia, falta de aire y conjuntivitis. Se hospitalizaron dos niños por deshidratación, pero se recuperaron sin otras complicaciones. Dos pacientes, una mujer de 26 años anteriormente sana y una mujer de 48 años con asma y antecedentes de fumadora, experimentaron una enfermedad grave con neumonía y una insuficiencia respiratoria, pero se recuperaron. Nueve de los pacientes habían tenido contacto con cerdos por mucho tiempo, y se pensó que un caso había sido transmitido de persona a persona. Un paciente tenía tres familiares con sospechas no confirmadas de infección por el virus de la influenza porcina.
- Una revisión bibliográfica reciente resumió 49 casos de influenza porcina que habían sido documentados en revistas científicas desde abril de 2006 (incluyendo muchos de los casos descriptos arriba), y un caso adicional identificado en un estudio en progreso de la influenza porcina en granjeros.²¹ Trece de los casos fueron tomados del brote de Fort Dix; los otros 37 se describieron como “casos en civiles”. Veinte de los 37 pacientes civiles estaban sanos al contraer el virus; otros estaban en condiciones inmunodeprimidas como cáncer y embarazo. Cuatro casos involucraban al virus H3N2; el resto se debieron al virus H1N1. Se describieron todos los casos en la bibliografía, como: enfermedad de las vías respiratorias superiores, enfermedad respiratoria grave o la neumonía. La mayoría de los pacientes se recuperaron, pero se reportaron siete muertes.

Infecciones con los virus de la influenza equina y canina en humanos

Se han observado anticuerpos para los virus equinos H3N8 en humanos.¹ Los humanos inoculados voluntariamente con un virus equino se enfermaron, y se lo pudo aislar durante 10 días.¹ No hay informes de casos clínicos causados por la exposición natural a los virus de influenza equina o canina.

Transmisibilidad

Los virus de la influenza humana se transmiten fácilmente de persona-persona. Los adultos infectados normalmente comienzan a transmitir los virus de la influenza A, el día anterior a la aparición de los síntomas, y se mantienen infecciosos durante 3 a 5 días después de la aparición de los signos iniciales.^{190,192} Los niños pequeños pueden transmitir el virus hasta seis días antes,

y 10 ó más días después de enfermarse.^{190,191} Los individuos gravemente inmunodeprimidos pueden continuar infectando por semanas o meses.^{190,191} Los humanos han transmitido los virus de la influenza a los hurones y ocasionalmente a los cerdos.^{1,3,153,185,187}

En el caso del nuevo virus H1N1 (pandemia de 2009), el período estimado de transmisión fue de 1 día antes de la aparición de los signos y hasta 7 días después del comienzo de la enfermedad.^{93,249} Las personas pueden transmitir este virus durante el tiempo que estén enfermos, y en algunos casos, hasta 2 ó 3 días después de que se retiró la fiebre.^{93,272} Los niños y las personas inmunodeprimidas pueden transmitir la infección durante un tiempo mayor.²⁴⁹ Un estudio presentado recientemente en una conferencia, reveló que los ácidos nucleicos virales podrían detectarse en niños a través de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR) en el período de 1 a 13 días después del estado febril, y que el virus podría aislarse durante 1 a 7 días.²⁷² Se ha observado la transmisión atípicamente prolongada de hasta 28 días con PCR en adultos sanos que presentan casos graves o relativamente graves.²⁷³ Los humanos pueden transmitir el nuevo virus H1N1 tanto a animales como a personas. Aparentemente, los cerdos, pavos, hurones, felinos y perros se han infectado a través del contacto con humanos.^{103, 104, 108, 110, 113, 117,119-129,252}

Se han registrado casos poco frecuentes de una probable transmisión persona-persona en humanos infectados por los virus de la influenza aviar, pero no se han registrado casos de una transmisión sostenida.^{11, 35} Se ha documentado la excreción del virus de linaje asiático H5N1 a través de las heces en un niño con diarrea.²³¹ También es posible la transmisión de este virus a través de la placenta.²³⁴

Generalmente, los virus de la influenza porcina se han transmitido solo, y a lo sumo, a unas pocas personas con las que se tuvo contacto estrecho.^{21, 22,82} Se conocen dos brotes que tuvieron una propagación más extensiva. Uno fue un brote localizado entre reclutas infectados por un virus H1N1 en una base militar en Fort Dix, Nueva Jersey.^{1, 2, 22, 93,94} Se infectaron o se expusieron aproximadamente 500 personas de la base, que alberga a 12.000 personas; sin embargo, el virus no se propagó a la comunidad vecina.^{1,2,22} La otra es la pandemia de H1N1 de 2009 en humanos.

Pruebas de diagnóstico

Las infecciones por influenza humana A y B pueden diagnosticarse mediante el aislamiento del virus o mediante la detección de antígenos o ácidos nucleicos. Los virus pueden aislarse en líneas celulares o embriones de pollos, identificados mediante pruebas de inhibición de la neuraminidasa y la inhibición de la hemaglutinación o mediante pruebas de RT-PCR. Los antígenos pueden detectarse en las secreciones respiratorias mediante las pruebas de inmunofluorescencia indirecta (FIA) y los

ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA).^{131, 191} Los equipos comerciales para pruebas rápidas de diagnóstico pueden brindar un diagnóstico en 30 minutos.¹⁹¹ Las técnicas RT-PCR también están disponibles.^{190, 191} Además, las infecciones pueden detectarse mediante la serología; se puede observar una elevación en el título elevado. Dentro de las pruebas serológicas se encuentran la fijación del complemento, la inhibición de la hemaglutinación y la inmunodifusión.^{1, 131,191} Para el diagnóstico de la influenza C pueden realizarse las pruebas RT-PCR o cultivos.²⁰²

Las infecciones por el nuevo virus H1N1 pueden confirmarse a través de las pruebas RT-PCR o el aislamiento del virus de las secreciones respiratorias.^{274, 275} Se deben recoger muestras tan pronto como sea posible después del comienzo de la enfermedad. Las pruebas actuales de inmunofluorescencia o antígeno rápido para detectar la influenza humana no distinguen otros virus de la influenza humana del nuevo virus H1N1.^{274, 275} La serología se utiliza en la actualidad principalmente en epidemiología o en investigación.²⁷⁵

Los virus de la influenza aviar pueden identificarse a través de las pruebas RT-PCR, la detección del antígeno o el aislamiento del virus en muestras de hisopados de las vías respiratorias y faríngeas.^{11,40} La prueba RT-PCR es normalmente la primera que se realiza para detectar la infección por virus de linaje asiático H5N1.⁴⁰ El aislamiento del virus se realiza en los laboratorios de referencia H5 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴⁰ En los E.E.U.U, los CDC confirman las muestras que resultan positivas según PCR o las pruebas de antígeno. Las pruebas RT-PCR y de antígeno de los virus de la influenza aviar deben realizarse en condiciones de laboratorio de bioseguridad de nivel (BSL) 2.^{11,40} Se necesitan condiciones de laboratorio de bioseguridad de nivel BSL 3+ mejoradas, para realizar el aislamiento de los virus H5N1 de IAAP.^{11,40} El ensayo de microneutralización, es la prueba más confiable, para detectar anticuerpos contra los virus de la influenza aviar.^{38,40}

Una prueba que resulta positiva para la influenza A, pero no detecta las hemaglutininas en los virus comunes de la influenza humana, indica la existencia un virus de la influenza nuevo, posiblemente zoonótico.²⁷⁶

Tratamiento

En humanos la terapia de sostén para los casos de influenza que no presentan complicaciones incluyen los fluidos y el reposo. Los casos más graves o las infecciones que tienen un riesgo elevado de sufrir complicaciones pueden tratarse con fármacos antivirales. Se utilizan cuatro drogas para tratar la influenza: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir.^{131,190-192,277} La amantadina y la rimantadina (adamantanos) son activas para combatir los virus de la influenza A, si el tratamiento se empieza dentro de las primeras 48

horas.^{131,190-192,277} El zanamivir y el oseltamivir son efectivos tanto para la influenza A como para la B.^{179,277} Generalmente, el tratamiento provoca síntomas más leves; y la recuperación, por lo general, se reduce en un día.^{131,190,277} Pueden ocurrir efectos colaterales incluyendo episodios neuropsiquiátricos.¹⁹¹ Se deben realizar pruebas para determinar la susceptibilidad de cada virus a cada fármaco. La resistencia al fármaco se desarrolla rápidamente en el caso de los virus expuestos a la amantadina o a la rimantadina, y puede surgir durante el tratamiento.^{1, 131,190} Durante la temporada de gripe del 2006 y 2008, los virus de la influenza humana que circularon en los EE. UU. y Canadá exhibieron un alta resistencia a la amantadina y la rimantadina.^{190,191,277} Los CDC recomiendan evitar estas dos drogas, hasta que las cepas circulantes sean nuevamente susceptibles a ellas.^{190,191,277} Estudios de laboratorio demostraron que los virus de la influenza pueden también hacerse resistentes al zanamivir y al oseltamivir; sin embargo, esto parece ser menos común la resistencia que la a los adamantanos.^{190,191,277} El nuevo virus (de origen porcino) H1N1 que circuló entre los humanos en el 2009 es resistente a la amantadina y la rimantadina (adamantanos), pero es generalmente sensible al oseltamivir y al zanamivir.^{261,278-280} Las cepas de este virus resistentes al oseltamivir, se han observado en forma esporádica, pero son poco comunes en la actualidad.^{167,278} Las recomendaciones vigentes para el tratamiento de las infecciones por el nuevo virus H1N1, incluido el uso de los fármacos antivirales, están disponibles en los sitios web de los CDC y de la OMS (Ver la sección Recursos de Internet).^{280,281}

El oseltamivir parece aumentar la posibilidad de supervivencia en pacientes infectados por los virus de linaje asiático H5N1, particularmente si se suministra tempranamente.^{12,40,157,271,282} Sin embargo, es necesario realizar pruebas adicionales, particularmente para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento.^{12,40} Estos virus son resistentes a la amantadina y la rimantadina.¹¹ A pesar de que se ha observado que los virus H5N1 son resistentes al zanamivir y al oseltamivir, actualmente esta resistencia es poco frecuente.^{11,40,283}

Prevención

Medidas preventivas contra los virus estacionales de la influenza humana

Existe una vacuna anual contra las influencias A y B.^{1, 131,190} Esta se aplica en el otoño antes de la temporada de gripe.¹³¹ La vacuna contiene las cepas virales que tienen mayor probabilidad de producir epidemias durante el siguiente invierno, y se actualiza anualmente. Se pueden consultar los detalles sobre la eficacia de la vacuna, los tipos de vacunas y las recomendaciones para la vacunación de grupos específicos de la población en los CDC.^{190, 191}

Pueden utilizarse tres fármacos antivirales-amantidina, rimantadina y oseltamivir como profilaxis en las poblaciones de alto riesgo como los ancianos o las personas inmonodeprimidas.^{190,191,277} Debido a la alta resistencia a la amantadina y a la rimantadina de los virus que circulan en la actualidad, los CDC recomiendan evitar estos dos fármacos en los EE.UU. hasta que las cepas de la influenza vuelvan a ser susceptibles.^{190,191,277} Entre las medidas preventivas adicionales se recomiendan: evitar el contacto con personas que tengan síntomas de la enfermedad, el lavado de las manos y la adopción de toda medida de higiene posible.

Para proteger a los hurones de la infección por influenza humana, las personas enfermas deben evitar el contacto con estos animales.¹⁸⁷ Si no puede evitarse el contacto, puede ayudar una buena higiene y el uso de máscaras faciales y otras medidas para prevenir la transmisión accidental causada por las gotitas excretadas a través de la tos y los estornudos. Debe evitarse el contacto con los cerdos, ya que ocasionalmente los virus de la influenza se han transmitido a esta especie o desde ella, y puede surgir una recombinación entre los virus de la influenza humana y porcina. Debido a que las infecciones causadas por los virus de la influenza estacional humana no pueden distinguirse clínicamente de las infecciones provocadas por el nuevo virus H1N1 (pandémico), toda persona que padezca una enfermedad no diagnosticada similar a la gripe debe evitar el contacto estrecho innecesario con especies susceptibles al último virus mencionado.

Medidas preventivas contra el nuevo virus H1N1 que circula entre los humanos

Las medidas preventivas son similares a las de la influenza estacional humana e incluyen recomendaciones como evitar el contacto estrecho (aproximadamente menos de 1,80 m) con personas que padezcan enfermedades similares a la gripe, así como lavarse frecuentemente las manos, evitar tocarse innecesariamente los ojos, la nariz o la boca con las manos y otras medidas lógicas de higiene.^{93,249,284} Para proteger a otros, se deben tapar la nariz y la boca al toser o al estornudar.^{93,249,284} La actual vacuna contra la influenza humana estacional, parece tener una reactividad cruzada escasa o nula contra las cepas H1N1,²⁸⁵ pero las vacunas contra el nuevo virus H1N1 están disponibles desde el otoño de 2009. En los lugares donde se cuente con cantidades limitadas de esta vacuna, se deben tener en cuenta a los grupos de riesgo específicos para que éstos reciban la vacuna primero.²⁸⁶ Pueden utilizarse fármacos antivirales para profilaxis en algunas poblaciones de alto riesgo luego de la exposición.²⁸⁷ En otros casos, las personas pueden monitorearse y tratarse al experimentar el primer signo de enfermedad.²⁸⁷ El sitio web de los CDC contiene información detallada de las recomendaciones actuales.²⁸⁷

En las regiones en donde las infecciones por el nuevo virus H1N1 son comunes, las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones deben evitar los lugares muy concurridos o el contacto estrecho con otras personas.²⁸⁸ Los CDC actualmente recomiendan que toda persona infectada por el nuevo virus H1N1 y toda persona que padezca una enfermedad similar a la gripe no diagnosticada debe limitar el contacto con otras personas y permanecer en su casa salvo en caso de necesidad (por ejemplo, para recibir atención médica).^{249,289,290} Los CDC han publicado pautas específicas para realizar el autoaislamiento y el tratamiento, además de recomendaciones para adoptar medidas de control de la infección en ambientes sanitarios (Ver los Recursos de Internet).^{261,263,290,291} Las personas que permanecen en su casa deben minimizar el contacto con otras personas de su familia durante la enfermedad.²⁹¹ Ya no se recomienda el uso de máscaras faciales ni de respiradores dentro de las casas, comunidades o ambientes de trabajo no sanitarios, pero las personas que estén en riesgo de sufrir complicaciones pueden utilizarlos en forma voluntaria.²⁸⁴ Para evitar la transmisión del virus a los cerdos, toda persona que padezca una enfermedad similar a la gripe debe evitar el contacto con esta especie. Además, se deben extremar los cuidados para evitar la propagación del virus a otros animales, particularmente los pavos, los hurones, los gatos (tanto domesticados como otros felinos) y los perros.

Medidas preventivas contra los virus de influenza porcina que ocurren en cerdos

Una buena higiene y sanidad, lo que incluye un frecuente lavado de las manos, puede ayudar a prevenir las infecciones humanas por los virus de la influenza porcina. La indumentaria de protección, que incluye los guantes y demás equipamiento de protección personal, también puede reducir la exposición.

No hay indicios de que el virus de la influenza porcina pueda adquirirse al comer cerdo bien cocido.^{292,293} En los cerdos, los virus de la influenza se replican en los pulmones y en el tracto de las vías respiratorias superiores, y normalmente no ocurren fuera de estos tejidos (por ej. en la carne).²¹¹ Como medida preventiva, deben seguirse las medidas normales de seguridad sanitaria de los alimentos, como el lavado de las manos antes y después de manipular carne cruda, prevenir la contaminación cruzada por alimentos o por superficies utilizadas en la preparación de comidas, y el uso de agua jabonosa caliente para lavar superficies contaminadas; estas medidas deberían ser suficientes para evitar que algún virus que sobreviva alcance los consumidores.²⁹² Los virus de la influenza también se mueren al desinfectar las tablas para cortar, con 1 cucharada de lejía en un galón de agua, y al cocinar el cerdo a una temperatura interna de 71.1 °C.²⁹²

Medidas preventivas contra los virus de la influenza aviar

Si se controlan las epidemias de la influenza aviar en las aves de corral, disminuye el riesgo de exposición para los humanos.¹² Las personas que trabajan con aves infectadas deben seguir las pautas de una correcta higiene y vestir una indumentaria de protección adecuada como botas (o cobertores de zapatos), overoles, guantes y respiradores.¹¹ Además, la Organización Mundial de la Salud recomienda la profilaxis con fármacos antivirales para las personas que sacrifican animales infectados por los virus de linaje asiático H5N1 de IAAP.¹ Para evitar la recombinación, entre los virus de las influencias humana y aviar, las personas que estén en contacto con aves infectadas deben vacunarse contra la influenza humana.^{12,20} También se sugiere que no estén en contacto con aves enfermas mientras tengan síntomas de gripe.²⁰ También se han desarrollado vacunas contra el H5N1.^{11,294} En los EE.UU. el gobierno almacena estas vacunas en reservas y éstas serán distribuidas por los funcionarios públicos si se necesitan.^{11,294} Las vacunas contra la influenza aviar para humanos no están disponibles comercialmente en los EE.UU.

En las regiones donde los virus H5N1 pueden encontrarse en aves de corral doméstica deben evitarse los criaderos de aves de corral y los mercados de aves vivas.¹¹ Se deben tomar precauciones para manipular la carne cruda y los huevos. Las recomendaciones en cuanto a las precauciones sanitarias y los métodos de cocción recomendados para destruir la *Salmonella* y otros patógenos de las aves de corral son suficientes para matar a los virus de la influenza aviar.¹¹ Se deben lavar cuidadosamente las manos con agua tibia y jabón luego de manipular productos de aves de corral.¹¹ Las tablas de cortar y los utensilios se deben lavar con detergente y agua caliente.¹¹ Las aves de corral deben cocinarse a una temperatura no menor a los 74 °C.¹¹ Los huevos se deben cocinar hasta que las claras y las yemas estén firmes.¹¹

Las aves silvestres pueden portar los virus de la influenza aviar, y estos pájaros podrían ser la fuente inicial de infección en una región. Las aves silvestres se deben observar desde la distancia; no se recomienda tener un contacto estrecho con éstas.²⁹⁵ En caso de tocar las aves o las superficies contaminadas, se deben lavar las manos con agua y jabón antes de comer, beber, fumar o frotarse los ojos.²⁹⁵ Las muertes o las enfermedades de las especies silvestres se deben reportar a las agencias de recursos naturales estatales, tribales o federales.²⁹⁵ Los cazadores no deben manipular o comer aves de caza enfermas y siempre deben colocarse guantes de goma o látex para manipular y limpiar a las aves silvestres.²⁹⁵ Se deben lavar cuidadosamente las manos, el equipamiento y las superficies después de pelar la carcasa del ave.²⁹⁵ Todas las aves de caza deben cocinarse cuidadosamente.²⁹⁵

Si ocurre una pandemia de influenza aviar en humanos, será necesario tomar precauciones adicionales.

Durante una pandemia, deben evitarse el contacto estrecho con otras personas así como los lugares muy concurridos.²⁹⁶ Se aconseja el uso de equipamiento de protección durante el contacto estrecho con una persona infectada.²⁹⁶ Además, las medidas de control de la infección como una buena higiene, la cancelación de eventos sociales y la cuarentena voluntaria de las personas infectadas pueden limitar la propagación de la enfermedad.^{296, 297}

Morbilidad y mortalidad

Influenza humana estacional

Si bien el índice de morbilidad de la influenza estacional es alto, las infecciones sin complicaciones de los virus de la influenza humana son rara vez mortales en los individuos sanos.^{1,20,131,188,192} Las infecciones son más graves en los ancianos, los niños (particularmente en pequeños), las personas con enfermedades respiratorias o cardíacas y las personas inmunodeprimidas.^{131,190-192} Las muertes por influenza son generalmente el resultado de una neumonía o de la exacerbación de un cuadro cardiopulmonar o de cualquier otra enfermedad crónica.¹⁹¹ Más del 90% de estas muertes ocurre en ancianos.¹⁹⁰ El índice de mortalidad estimado de la influenza estacional es de 0,0004 a 0,0006% en personas menores a 50 años, de 0,0075% en personas entre 50 y 64 años y de 0,1% en personas mayores a 65.^{190,191} Las muertes son poco frecuentes en niños, pero pueden ocurrir.^{190,191} La inmunidad a los antígenos de superficie virales (la hemaglutinina y la neuraminidasa) reduce el riesgo de infección y la gravedad de la enfermedad. Los anticuerpos ofrecen una protección limitada y a veces nula contra otros tipos o subtipos de virus.¹⁹⁰

La influenza humana puede ocurrir como un brote localizado, una epidemia, una pandemia o como casos aislados.²⁰ Si bien un virus puede propagarse entre una población antes de la "estación de gripe", las epidemias generalmente no comienzan en las regiones templadas hasta el inicio del período escolar en otoño.¹³¹ Durante una epidemia típica, la influenza surge primero entre los niños en edad escolar, luego se propaga a los niños de edad pre-escolar y luego a los adultos.^{1,131} Durante las epidemias, puede infectarse entre el 15 y el 40% de la población.^{1,20} El brote generalmente dura entre tres y seis semanas.^{1,131} En las regiones tropicales, las epidemias generalmente no son estacionales.¹

La deriva antigénica es generalmente responsable de provocar epidemias en escala reducida y brotes localizados.² En Norteamérica, normalmente hay una epidemia de influenza A, cada 1 a 3 años y una epidemia de influenza B cada 3 a 4 años.¹⁹² Desde 1968, los virus tipo A (H3N2) han causado la mayoría de los brotes graves con los índices de mortalidad más altos.^{190,191} Las últimas pandemias que ocurrieron en 1918, 1957, 1968 y el 2009, se originaron por derivas antigénicas en los virus de la influenza A.^{20,131} Durante las pandemias de

influenza, los índices de morbilidad y mortalidad pueden aumentar drásticamente en todos los grupos etarios.^{1,2,11,16,131,191} En la pandemia más grave, en 1918, el índice de morbilidad estuvo entre el 25 y el 40% y los índices de casos mortales entre el 2 y el 5%.²⁰ Se reportaron aproximadamente 500.000 muertes en los EE.UU. y un número estimado entre 20 y 50 millones de muertes en todo el mundo.^{1,2,11,16,20,131} Téngase en cuenta que en ese momento no había fármacos antivirales ni antibióticos disponibles y los procedimientos de cuidados intensivos eran menos efectivos. Después de una pandemia, el virus de la influenza normalmente se establece en la población y circula en ella durante años.¹¹

Se conoce menos sobre la influenza C que sobre las influencias A o B. Hasta hace poco, se creía que estos virus causaban solamente casos esporádicos de influenza y brotes localizados menores.^{1,131,192,201} Sin embargo, en 2004, se reportó una epidemia de influenza C a nivel nacional en Japón.²⁰² Las infecciones por influenza C parecen ser más graves en niños muy pequeños. En un estudio, el 30% de los niños hospitalizados con infecciones graves eran menores de dos años y un 12% adicional tenía entre 2 y 5 años.²⁵⁹ Las infecciones sintomáticas por influenza C se observan con menor frecuencia que las enfermedades causadas por los virus de las influencias A o B,^{256, 257,259} no obstante, estudios serológicos sugieren que un gran porcentaje de la población está expuesto a los virus de la influenza C durante la niñez.²⁹⁸⁻³⁰¹

Pandemia de 2009: Nuevo virus H1N1 de origen porcino

La información sobre la morbilidad y la mortalidad del nuevo virus H1N1 es todavía preliminar. El brote inicial de este virus ocurrió en México en abril.^{93,95,96,205,302-304} A esto le siguió la identificación del virus entre los viajeros de otros países y luego el reconocimiento de una transmisión entre personas sostenida fuera de México.^{95,96,302-304} En junio, se declaró una pandemia humana.²⁵⁰ A partir del 27 de noviembre del 2009, se informaron más de 622.000 casos y 7.800 muertes atribuidas a este virus a la Organización Mundial de la Salud.³⁰⁵ Debido a que muchos países no siguen contando o reportando los casos individuales, se subestima el número de casos, particularmente aquellos que son leves.^{206,279,305}

Durante la etapa inicial del brote se reportaron casos tanto en el hemisferio norte como en el sur. Sin embargo, al igual que otros virus de la influenza humana, el nuevo virus H1N1 se ha transmitido más ampliamente durante la tradicional estación de gripe, la cual comienza en otoño. Como este virus emergió en abril, esto ocurrió primero en el hemisferio sur. Durante la estación de gripe en el hemisferio sur, los índices de hospitalización reportados por varios países oscilaron entre 2,0 y 31,8 por cada 100.000 habitantes.²⁶⁹ El índice de mortalidad en el

hemisferio sur fue relativamente bajo, con menos de una muerte cada 100.000 habitantes en la mayoría de los países; algunos países reportaron índices de mortalidad entre 0 y 36,1 por cada millón de personas.²⁶⁹ En Victoria, Australia, se cree que aproximadamente el 5% de la población se enfermó, y el 0,3% de las personas infectadas fueron hospitalizadas; el 20% de los pacientes hospitalizados transferidos a una unidad de terapia intensiva.²⁶⁵ En Victoria, el 85% de estos pacientes gravemente enfermos sobrevivieron.²⁶⁵ En Taiwán, el índice de mortalidad entre 91 pacientes hospitalizados fue de aproximadamente el 10%.³⁰⁶ En Nueva Gales del Sur, Australia, el índice de mortalidad general de la influenza fue menor que en años anteriores, pero se vieron enfermedades graves en algunos grupos de alto riesgo.²⁶⁹ Perú reportó 8.381 casos confirmados y 143 muertes, la mayoría (75%) en personas con otros problemas de salud.²⁶⁹ Un número pequeño de infecciones por H1N1 pueden ser asintomáticas.²⁶⁹ La transmisión del nuevo virus H1N1 parece haber disminuido normalmente después de la estación de gripe en las regiones templadas del hemisferio sur.²⁷⁹ La temporada de gripe de otoño en el hemisferio norte ha sido muy activa en su etapa inicial.^{206,279,305,307} El impacto del nuevo virus H1N1 ha sido mayor entre las poblaciones indígenas tanto en el hemisferio norte como en el sur, con índices de hospitalización y mortalidad entre 3 y 7 veces mayores que en los grupos no indígenas.²⁶⁹

Si bien la mayoría de los casos fueron leves y sin complicaciones, la neumonía viral ha sido una preocupación importante causada por este virus.^{167,260,264,306} Las infecciones bacterianas secundarias también han provocado algunos casos graves y algunas muertes.^{260,266} El riesgo de contraer una enfermedad grave ha sido mayor en niños menores a los 2 años de edad (especialmente niños pequeños menores de un año), mujeres embarazadas, personas con enfermedades subyacentes como la enfermedad respiratoria crónica o algunos trastornos cardiovasculares, personas inmunodeprimidas y personas obesas.^{167,260,262,264,265,267-270,279,284,306,307} En Sudáfrica, la infección por VIH se asoció a los casos de enfermedad más grave,²⁶⁹ pero los datos de otros países sugirieron que no es necesariamente este el caso en las personas infectadas por VIH que están recibiendo fármacos antirretrovirales.¹⁶⁷ Excepcionalmente, también se han reportado casos graves o mortales entre algunas personas jóvenes anteriormente sanas, las que comúnmente no se consideran de alto riesgo.^{167,205,262,264,265,267,268,279,307} El porcentaje de pacientes hospitalizados que no tenían trastornos preexistentes significativos varía aproximadamente entre el 24 y el 59% dependiendo del país y los trastornos definidos como predisponentes.^{255,307,308} Algunas personas mayores pueden tener alguna inmunidad contra el nuevo virus H1N1,^{309,310} y este grupo ha tenido índices de morbilidad menores a los esperados, pero estas personas son más propensas a tener síntomas graves en caso de enfermarse.^{167, 249, 260, 264,269}

Influenza porcina zoonótica

Se desconoce la prevalencia general de las infecciones por el virus de la influenza porcina en humanos; sin embargo, la evidencia serológica sugiere que la exposición puede ser relativamente común entre las personas que trabajan con cerdos.^{1,2,23,240,246-248} Se han reportado infecciones por influenza porcina en trabajadores de criaderos, trabajadores de laboratorio y visitantes de ferias de agricultura o exposiciones de ganado y de un empaquetador de carne.²¹ Entre las infecciones no asociadas al contacto porcino se han incluido ejemplos de una transmisión limitada persona-persona y algunos casos publicados sin una certera relación con los cerdos.^{21,22,84} La mayoría de los casos esporádicos de influenza porcina han sido relativamente leves y algunos pueden haber sido asintomáticos, pero se reportaron algunas enfermedades graves y unas pocas muertes.^{1,2,21,22,24,82-90} Durante el brote en la base militar de Fort Dix, una persona murió de neumonía, se reportaron al menos doce casos adicionales de probable influenza porcina, se sospecharon otros casos probables y se encontró evidencia serológica de infección en aproximadamente 500 de las 12.000 personas de la base.^{1,2,21,22,244} Según un informe, de los otros 37 casos adicionales reportados en la bibliografía, seis casos fueron mortales.²¹ Cuatro de estos pacientes tenían neumonía viral primaria, uno tenía una infección bacteriana secundaria y uno tenía un compromiso extenso de los órganos abdominales.²¹ Dos pacientes que murieron se habían descriptos como sanos anteriormente, uno era una mujer embarazada y dos estaban inmunodeprimidos con cáncer.^{1,2,21,22,82,83} No se conoció el estado de salud de una persona. Entre 2005 y 2009, en una serie de 11 infecciones causadas por los virus norteamericanos de la influenza porcina H1N1 triples recombinantes, dos niños fueron hospitalizados por deshidratación y se reportaron enfermedades graves en una mujer de 26 años anteriormente sana y en una mujer fumadora de 48 años con asma.⁸⁴ Todos los pacientes en este estudio se recuperaron.

Influenza aviar zoonótica

La gravedad de la influenza aviar varía de acuerdo a la cepa del virus aislada. Se han reportado infecciones particularmente severas por el virus del linaje asiático H5N1 (IAAP).¹¹ La mayoría de los pacientes infectados por estos virus han sido jóvenes y no padecían trastornos predisponentes.⁴⁰ Desde el año 2003 hasta el 11 de diciembre de 2009, se reportaron a la OMS 445 infecciones confirmadas, causadas por el virus aviar humano H5N1, 263 de ellas fueron mortales.⁴³ El índice general de letalidad, hasta el 11 de diciembre fue del 59%.^{11,43} Se han reportado índices de letalidad mayores o menores, en series más pequeñas, dependiendo del país y del clado del virus.^{11,12,271,311-313} Se han reportado algunos casos más leves, particularmente en niños.^{38,39} A través de

la vigilancia de rutina del virus se detectó una infección por H5N1 en un niño con signos en las vías respiratorias superiores, que tuvo una recuperación sin complicaciones después del tratamiento con antibióticos.³⁹ Se desconoce la prevalencia de las infecciones humanas causadas por los virus de linaje asiático H5N1; sin embargo, las infecciones asintomáticas parecen ser poco frecuentes.^{38,41}

En forma ocasional, también se han informado enfermedades humanas causadas por varios virus H7 y H9N2.^{11, 26,33-38,74} Las infecciones causadas por los virus H9N2 comunicadas han sido semejantes a la influenza humana y no han sido mortales.^{11, 12, 34,36-38,74} La mayoría de las infecciones causadas por los virus H7 se han limitado a conjuntivitis, pero también se han observado síntomas de influenza. Se reportó la muerte en un veterinario anteriormente sano que se infectó por un virus H7N7.³⁵ Algunos aislamientos también pueden causar infecciones asintomáticas o leves no reconocidas. Durante un brote de H7N3 de IABP en Italia en el 2003, el 3,8 % de las personas evaluadas, que trabajaban con aves de corral, desarrollaron anticuerpos contra los virus H7.³¹⁴ Curiosamente, no se identificaron personas seropositivas en las muestras de suero recogidas durante las epidemias de H7N1 desde 1999 a 2002.³¹⁴ En otros estudios, se encontraron anticuerpos contra los virus de la influenza aviar H4, H5, H6, H7, H9, H10 y H11 en personas que trabajaban con aves de corral, veterinarios y cazadores de aves acuáticas.^{38,74,80,81,240-242} Todavía no se ha determinado si estos anticuerpos provienen de infecciones productivas, de la exposición a antígenos, o de reacciones cruzadas con los virus de la influenza humana.

Infecciones en animales

Especies afectadas

Virus de la influenza A

Los virus de la influenza A pueden causar enfermedades en aves y muchos mamíferos incluidos los porcinos, los caballos, los hurones, los perros, los gatos, los visones, los pinnípedos y los cetáceos. Los virus de la influenza circulan en algunas de estas especies; solo se han reportado casos individuales o brotes limitados en otras.

Virus de la influenza aviar

Los virus de la influenza aviar infectan principalmente a las aves, pero algunas cepas pueden también infectar o causar enfermedades en mamíferos.^{1,9,11,16,25,26,44-53,55,57,58,61-63,65,67,69,194,196} Las aves acuáticas y las aves playeras o costeras, las que tienden a portar estos virus asintóticamente, parecen ser reservorios naturales.^{1,2,12,13,16} Las aves de corral pueden desarrollar enfermedades graves o leves, dependiendo del subtipo o la cepa del virus. Unos pocos aislamientos, como los virus de linaje asiático H5N1 o H5N3 aislados de las golondrinas en la década de los años 60, pueden también causar enfermedades graves en otras especies,

incluidas las gaviotas, las golondrinas, los patos del bosque, los avestruces de criaderos, los emús y las aves paseriformes.^{51,71,136,138-142,315-318}

Variedad de huéspedes de los virus de la influenza aviar de linaje asiático H5N1

Los virus de linaje asiático H5N1 pueden infectar o provocar enfermedades a muchas especies de aves, además de las aves de corral. Muchos virus H5N1 se han aislado de las aves del orden Anseriformes, particularmente de las familias Anatidae (patos, cisnes y gansos) y Charadriiformes (aves zancudas, gaviotas y golondrinas).^{34,51,71,72,137,207,208,319} También se han reportado infecciones sintomáticas o mortales en faisanes, perdices, codornices, gallos salvajes, gallinas de guinea y pavos reales (orden Galliformes); garcetas, cigüeñas y garzas reales (orden Ciconiiformes); palomas (orden Columbiformes); águilas, halcones, gavilanes, cernícalos americanos, azores y águilas ratoneras/ buitres (orden Falconiformes); búhos (orden Strigiformes); fochas, grullas, pollas de agua, avutardas, gallinetas crestadas, fúlicas y sultanes (orden Gruiformes); cormoranes y pelícanos (orden Pelecaniformes), emús (orden Struthioniformes), somormujos (orden Podicipediformes), pericos australianos (orden Psittaciformes), cálaos (orden Coraciiformes) y flamencos (orden Phoenicopteriformes).^{51,54,60,71,73,136} También pueden ocurrir enfermedades en aves paseriformes; las especies que pueden ser afectadas son pinzones, gorriones comunes (*Passer domesticus*), gorriones molineros (*Passer montanus*), mainates, cuervos, urracas, grajillas, petirrojo-urraca oriental (*Copsychus saularis*), lonchuras, orioles, alcaudones, estorninos pintos, ruiseñores mesías, ruiseñores del japon (*Leiothrix lutea*), ojiblanco japonés (*Zosterops japonicus*) y urracas.^{51,54,71,142,317} Los virus de linaje asiático H5N1 se han encontrado en una variedad de pájaros que parecían estar sanos.^{51,224} En un estudio reciente de Tailandia, no hubo una diferencia aparente en la prevalencia del virus H5N1 entre las aves acuáticas y otras aves.²²⁴

También se han reportado infecciones sintomáticas por virus de linaje asiático H5N1 en mamíferos incluidos los tigres en cautiverio (*Panthera tigris*), los leopardos (*Panthera pardus*), leopardos nublados (*Neofelis nebulos*), los leones (*Panthera leo*) y los gatos dorados asiáticos (*Catopuma temminckii*), así como en los gatos domésticos, un perro, las garduñas (*Mustela foina*), un visón silvestre (*Mustela vison*), los perros mapaches y las civetas de palmera asiáticas en cautiverio (*Chrotogale owstoni*).^{9,11,44-55} Se han reportado infecciones asintomáticas en algunos gatos domésticos, y se han recuperado virus de linaje asiático H5N1 de poblaciones de picas silvestres aparentemente sanas.^{57,132} Durante los brotes en aves de corral en China, se reportó evidencia serológica de infección o exposición en gatos, perros, porcinos y raramente se realizaron aislamientos virales en cerdos.^{9,56,58,59} Estudios no publicados sugieren que

algunos mapaches en Japón también tienen anticuerpos contra los virus H5N1.¹⁹³ Se han establecido infecciones experimentales en gatos domésticos, perros, zorros, cerdos, hurones, roedores, macacos *cynomolgus* y conejos.^{34,51,58,60-70} El ganado vacuno puede infectarse experimentalmente con los virus aislados de los gatos.⁷⁰ Las cepas H5N1 que circulan actualmente continúan evolucionando, y otras especies también pueden ser susceptibles a la infección o la enfermedad.

Virus de las influencias equina y canina

Los virus de la influenza equina afectan principalmente a caballos, burros y mulas, pero también pueden ocurrir en cebras.^{25, 168,169} Recientemente, en China se reportaron infecciones por virus equinos H3N8 en cerdos.¹⁷⁵ Se han establecido infecciones experimentales en ganado vacuno, perros y humanos, y se han detectado anticuerpos contra los virus equinos H3N8 en perros y humanos.^{1, 1, 32,170,174,174,215} También se han reportado casos clínicos en perros expuestos a caballos infectados.^{32,213}

Recientemente, un virus de la influenza equina H3N8 saltó a los perros y se convirtió en el primer virus de la influenza canina.^{28,29,173} Los nuevos virus de la influenza canina H3N8 se han desviado genéticamente de los virus encontrados en caballos,³⁰ y circulan solamente en los perros. Hasta el momento, no se han reportado infecciones por el virus de la influenza canina en otras especies, incluyendo en los humanos.²⁹ En Corea se ha reportado un virus H3N2 en perros.^{133, 184}

Virus de la influenza porcina

Los virus de la influenza porcina afectan principalmente a los cerdos, pero también pueden causar enfermedad en los pavos.^{1,3} Recientemente, se han descrito brotes en hurones y visones.^{91, 144} Un virus de la influenza porcina H1N1, que era avirulento para las aves de corral y los cerdos, se aisló de un pato en Hong Kong.¹⁴⁶ Se han reportado infecciones experimentales en terneros.¹⁴⁵

Virus de la influenza humana

Los virus A de la influenza estacional humana principalmente provocan enfermedades en las personas y los hurones.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ También pueden infectar a los cerdos, y se han reportado en perros, ganado vacuno y aves.^{1, 3, 5, 152,153} Se han establecido infecciones experimentales en caballos y mapaches.^{1, 170,189}

Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El nuevo virus H1N1 (de origen porcino) que circula en los humanos ha infectado a cerdos y pavos.^{100-118, 125, 320,321} Se han reportado unos pocos casos clínicos en hurones domésticos, gatos, un guepardo de zoológico, y perros.^{119-124,126-129} Se han establecido infecciones experimentales en hurones, ratones y macacos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*).^{262, 310,322} En un experimento, pollos expuestos a cerdos infectados no se infectaron.³²³

Virus de la influenza en otras especies

En los hurones, se han reportado casos clínicos o brotes en animales infectados por los virus de la influenza humana,¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ por el nuevo virus H1N1 (de origen porcino),^{119-122,262,310,322} y por el virus de la influenza porcina H1N1.⁹¹ En estas especies también se establecieron infecciones experimentales con los virus de la influenza aviar, equina y porcina.^{165,194,196,232,238,324-327}

En 1984, se aisló un virus H10N4 de un visón durante una epidemia en Suecia.^{1,9} Se cree que este virus fue de origen aviar. Un virus de la influenza porcina H3N2 causó un reciente brote en visones.¹⁴⁴ Se establecieron infecciones experimentales con los virus de la influenza humana H1N1 y H3N2, el virus de la influenza porcina H1N1, el virus de la influenza equina H3N8, y los virus de la influenza aviar H3N8 y H4N6 en visones, pero los animales permanecieron asintomáticos a pesar de excretar del virus.⁹ Los visones también pueden infectarse con los virus H5N3, H7N7, H8N4 y H11N4.⁹

En los EE.UU. los mapaches presentan evidencia serológica de infección por los virus H1, H3, H4 y H10, y pueden infectarse experimentalmente con los virus aviares H4N8 de IABP y los virus humanos H3N2.¹⁸⁹ Estudios no publicados sugieren que algunos mapaches en Japón tienen anticuerpos contra los virus H5N1.¹⁹³

Los virus de la influenza aviar A pueden infectar a pinnípedos y cetáceos. Los virus H3N3, H7N7, H4N5 y H4N6, estrechamente relacionados a los virus de la influenza aviar, se han aislado de focas.^{1,9} En estos animales también se han encontrado anticuerpos contra los virus H1, H3, H4, H6, H7, H8 y H12.^{9,328} Se han reportado infecciones esporádicas por influenza A en cetáceos y se han aislado los virus H1N3, H13N2 y H13N9 de las ballenas.^{1,9} Se han reportado anticuerpos contra los virus de la influenza A en leones marinos y marsopas.⁹

También se ha reportado la evidencia serológica de la infección por los virus de la influenza A de algunos otros mamíferos incluidos el ganado vacuno, el yak, las ovejas, las cabras, los renos y los ciervos.⁹ Los virus de la influenza humana se han aislado de algunas de estas especies, y un virus H3N2 aislado del ganado vacuno causó una enfermedad similar a la influenza en terneros.⁹ Se han reportado anticuerpos contra los virus de la influenza A en reptiles y anfibios incluidos las serpientes, los cocodrilos, los lagartos, los caimanes, los sapos y las ranas, y se detectaron virus de la influenza A por medio de pruebas RT-PCR en caimanes, lagartos y cocodrilos.⁹ Hay evidencia de que algunos de estos virus eran virus de las influencias aviar, humana y equina.⁹

Virus de la influenza B

Los virus de la influenza B pueden causar enfermedades en humanos, hurones y focas. Estos virus también se han aislado de cerdos y de un caballo.^{1, 2, 4,197} Se ha recogido evidencia serológica de la infección en

cerdos, perros, caballos y focas.^{1, 5, 328} Estudios serológicos realizados en el Reino Unido sugieren que las infecciones por influenza B en porcinos son esporádicas y no se propagan a otros cerdos.⁵

Virus de la influenza C

Se han aislado virus de la influenza C de humanos y porcinos.^{1-4, 6, 201} Estos virus pueden causar enfermedades en perros infectados experimentalmente.¹ Se ha encontrado evidencia serológica de la infección en cerdos, perros y caballos.^{1, 5, 7, 8}

Período de incubación

En las aves de corral, el período de incubación puede ser de unas pocas horas a una semana.^{3, 13, 14} En el contexto del control de la enfermedad en la población aviar, se utiliza un período de incubación de 21 días, que tiene en cuenta la dinámica de transmisión del virus.¹³ El período de incubación de los virus de la influenza de mamíferos es también corto. Los signos clínicos normalmente aparecen en 1 a 3 días en caballos, cerdos o focas,^{1, 3, 4, 25, 147, 168, 170, 253, 323, 329} si bien se han reportado períodos de incubación de hasta 5 días en algunos caballos.³³⁰ El período de incubación de la influenza canina H3N8 puede ser de dos a cinco días, pero la mayoría de los casos aparecen en 2 a 3 días.^{178, 213} Se conoce poco sobre el virus de la influenza H3N2 en perros; sin embargo, en los perros infectados experimentalmente, la fiebre apareció primero a las 24 horas, y otros signos clínicos comenzaron 2 a 8 días después de la inoculación.¹⁸⁴

Signos clínicos

Influenza aviar

Los virus de la IAAP usualmente causan enfermedades graves en las aves de corral. Estos virus pueden causar infecciones graves en algunas especies de aves de un criadero y no afectar a otras.^{1, 13} Los signos clínicos son variables.^{3, 13, 18, 19} Es común que se produzca la muerte súbita de grandes cantidades de aves.¹³ Se pueden notar signos sistémicos y, en algunos casos, signos respiratorios en pollos, pavos y otras aves gallináceas. Las aves pueden estar marcadamente deprimidas, con una disminución en el consumo de alimento y agua presentando las plumas erizadas.¹³ También puede observarse sinusitis, lagrimeo, edema en la cabeza, cianosis en la cabeza, en la cresta y en el barbillón, pudiéndose observar diarrea entre verde y blanca.^{3, 13-15, 19} Además, puede haber tos, estornudo, excreciones nasales y orales teñidas de sangre, equimosis en las cañas y patas, enfermedades neurológicas, disminución en la producción de huevos, pérdida en la pigmentación de los huevos y huevos deformes o sin cáscara.^{1, 3, 13-15} Sin embargo, ninguno de estos signos es patognomónico, y puede ocurrir la muerte súbita con otros pocos signos.¹⁹ Normalmente la

mayoría de la parvada muere.¹³ Debido a que un virus puede definirse como de IAAP en base a su composición genética, también es posible que un virus de IAAP se aísle de las aves gallináceas con signos leves característicos de los de IABP.³³¹

Los virus de IABP usualmente causan infecciones subclínicas o enfermedades leves en las aves de corral.^{13, 18} Se puede observar una disminución en la producción de huevos, huevos deformes, fertilidad o incubabilidad de los huevos disminuida, signos respiratorios, letargo, disminución en el consumo de alimentos y agua, e índices de mortalidad de la parvada algo disminuidos.^{11, 13, 14, 332-342} Pueden ocurrir enfermedades más graves, que se asemejan a la influenza aviar de alta patogenicidad si las aves están infectadas al mismo tiempo con otros virus o se presentan factores exacerbantes.^{18, 19}

Los signos clínicos tienden a ser mínimos en los patos y los gansos infectados por los virus de la influenza aviar, incluyendo entre ellos la mayoría de los virus de IAAP. En patos, los signos más comunes son sinusitis, diarrea y aumento de la mortalidad.^{3, 10, 72} Sin embargo, algunos aislamientos recientes H5N1 causaron enfermedades agudas graves con signos neurológicos y altos índices de mortalidad en patos domesticados.^{13, 60, 71-73, 136, 219, 343} Hay pocas descripciones de los signos clínicos en otras aves domésticas. Avestruces infectados experimentalmente por un virus H7N1 de IAAP desarrollaron depresión leve y diarrea hemorrágica.¹⁴⁰ El único signo de enfermedad que mostraron los avestruces inoculadas con un virus de IABP del mismo subtipo, fue diarrea verde.¹⁴⁰ Ocasionalmente se observa una alta mortalidad en avestruces jóvenes infectados por cualquiera de los virus de IAAP o de IAAP.¹⁴⁰

La influenza aviar es con frecuencia subclínica en las aves silvestres, pero algunas cepas pueden causar enfermedad y muerte.^{1, 11-13, 17, 54, 136, 137, 319} Entre las cepas reconocidas que causan enfermedades mortales se encuentran algunos de los virus de linaje asiático H5N1 que circulan actualmente.^{12, 54, 72, 73, 136, 137} Algunas de las aves silvestres en cautiverio, infectadas por estos virus han muerto repentinamente en pocas horas, sin signos clínicos aparentes.⁵⁴ En otros casos, se observaron anorexia, letargo extremo, diarrea color verde oscuro, disfunción respiratoria y/o signos neurológicos seguidos de muerte en un lapso de 1 a 2 días.^{137, 319} Las infecciones experimentales con los virus H5N1 provocaron enfermedades neurológicas graves en algunos cisnes mudos y muerte repentina en otros, mientras que algunas aves excretaron el virus asintóticamente.³⁴⁴ Los patos zambullidores, los somormujos y los pollos de agua de *Mergus* también parecen ser altamente susceptibles a estos virus.¹⁴³ Las inoculaciones experimentales con virus H5N1 en los patos domésticos (*Anas platyrhynchos* var. *domestica*); una cruce entre los patos silvestres y los domésticos) o los patos del bosque (*Aix sponsa*) provocaron somnolencia, debilidad y signos neurológicos

graves, pero algunos patos autóctonos norteamericanos incluidos los patos de collar (*Anas platyrhynchos*), los patos golondrinos nortños (*Anas acuta*), las cercetas comunes (*Anas crecca*) y los patos cabeza roja (*Aythya americana*) permanecieron asintomáticos al ser inoculados con una de estas cepas.^{136,343}

También se han reportado infecciones por virus H5N1 en gaviotas infectadas experimentalmente y en aves paseriformes o psitácicas.^{60,142,317} Las gaviotas risueñas (*Larus atricilla*) desarrollaron enfermedades neurológicas graves; entre los signos clínicos se encontraron debilidad, visión borrosa, plumas erizadas, falta de coordinación y tortícolis.¹³⁶ La mayoría de las gaviotas infectadas murieron, una que se recuperó quedó con la cabeza inclinada en forma persistente; otra se recuperó por completo. Pinzones cebra infectados experimentalmente sufrieron anorexia y depresión, y todas las otras aves murieron dentro de los cinco días después de la inoculación.¹⁴² Pinzones mexicanos y pericos australianos desarrollaron anorexia, depresión y signos neurológicos y murieron rápidamente.¹⁴² En un estudio se observó que las infecciones por H5N1 fueron leves en gorriones comunes, los que experimentaron solamente una leve depresión y sobrevivieron, mientras que estorninos pintos, permanecieron asintomáticos.¹⁴² En otro estudio, los gorriones comunes tuvieron infecciones graves, con frecuencia mortales, pero no los estorninos pintos.³¹⁷

Otros subtipos pueden también ser patogénicos para algunas aves silvestres. Un virus H7N1 (IAAP) provocó conjuntivitis, apatía y anorexia, con un alto índice de mortalidad en canarios y jilgueros¹⁴¹ y un virus H5N3 de IAAP provocó un brote con un alto índice de mortalidad en golondrinas sudafricanas en la década de los años 60.³¹⁸

Otros virus de la influenza en aves

Los pavos infectados por los virus de la influenza pueden desarrollar enfermedades respiratorias, disminuir la producción de huevos o producir huevos anormales.³

Influenza aviar H5N1 en mamíferos

Se han observado infecciones por el virus de linaje asiático H5N1, tanto sintomáticas como subclínicas en los félidos. Si bien se han reportado infecciones mortales en algunos gatos domésticos,^{47, 48,53} poco se conoce sobre los signos clínicos después de la exposición natural en estas especies. Un gato tuvo fiebre, depresión, disnea, convulsiones y ataxia,⁴⁸ y unos pocos gatos domésticos infectados fueron encontrados muertos.⁴⁷ Uno de los gatos del último grupo estuvo bien, aparentemente hasta 24 horas antes de su muerte.⁴⁷ Por otra parte, se reportaron infecciones asintomáticas en gatos domésticos que se expusieron accidentalmente a un cisne enfermo infectado por H5N1.¹³² En los gatos domésticos infectados experimentalmente, los signos clínicos incluyeron fiebre, letargo, conjuntivitis, protrusión del tercer párpado,

disnea y muerte.^{63,65,67} También se han reportado infecciones mortales en algunos tigres y leopardos en cautiverio.^{45,46,50} Algunos de estos animales mostraron dificultad respiratoria, secreción nasal serosanguinolenta, fiebre alta y signos neurológicos antes de la muerte.^{9,46} Durante un brote en Camboya, leones, tigres, leopardos y gatos dorados asiáticos en cautiverio se mostraron aletargados y con apetito disminuido, sin signos respiratorios durante 5 a 7 días, pero se recuperaron.⁵⁴

Otros mamíferos pueden verse afectados por los virus de linaje asiático H5N1. Un perro que ingirió un ave de corral infectada desarrolló fiebre alta con jadeo, letargo, y murió al día siguiente.⁴⁹ Perros infectados experimentalmente fueron asintomáticos o desarrollaron fiebre transitoria y conjuntivitis.^{11,67,68} Se reportaron enfermedades respiratorias graves en perros mapaches infectados.⁵⁵ Otros perros mapache en la misma granja habían muerto con signos respiratorios y/o diarrea antes que se descubriera el virus.⁵⁵ Civetas de palmera asiáticas, en cautiverio mostraron signos neurológicos con evidencia de neumonía intersticial, encefalitis y hepatitis en la necropsia.⁹ Algunas infecciones en civetas palmeras asiáticas fueron mortales.⁹ También se encontraron signos neurológicos en una garduña silvestre.⁹ Se han aislado los virus H5N1 de IAAP de picas salvajes; sin embargo, no hubo evidencia de que la población de picas estuviera seriamente afectada.⁵⁷

Las infecciones por H5N1 de linaje asiático en cerdos parecen ser leves o asintomáticas. En algunos cerdos infectados experimentalmente se observaron signos respiratorios leves como tos, fiebre y anorexia transitoria.⁵⁸ En otro estudio, algunas cepas de linaje asiático H5N1 provocaron una pérdida de peso leve y transitoria, pero no se observaron otros signos clínicos, y las lesiones pulmonares fueron mucho menos graves que las causadas por los virus de la influenza porcina.⁶⁶ Un grupo reportó que los cerdos miniatura eran resistentes a la infección.⁶⁰

Se realizaron infecciones experimentales en zorros, hurones, ratones y ganado vacuno, aunque no se han reportado animales infectados naturalmente. Algunos zorros infectados desarrollaron fiebre pero ningún otro signo clínico; sin embargo, se reportaron lesiones pulmonares en la necropsia.⁶⁹ En los hurones, los síndromes variaron desde infecciones muy leves en las vías respiratorias superiores a enfermedades graves mortales; la patogenicidad varió de acuerdo al aislamiento específico y la vía de inoculación (intranasal o intragástrica).^{61,66} En los casos graves, los signos clínicos incluyeron fiebre, letargo extremo, anorexia, pérdida de peso, enfermedad respiratoria, diarrea y signos neurológicos.^{61,66} De igual manera, las infecciones en ratones variaron con cada aislamiento y con la vía de inoculación (respiratoria o intragástrica).²²⁹ El ganado vacuno inoculado con aislamientos de virus H5N1 de altos títulos provenientes de gatos infectados permaneció asintomático, pero podía eliminar el virus transitoriamente.⁷⁰

Influenza equina

La influenza equina normalmente se propaga rápidamente en un grupo de animales. En caballos que no estuvieron expuestos previamente, el primer signo es normalmente la fiebre alta, seguida de una tos profunda y seca.^{25,168,169,253,330} Otros signos clínicos pueden incluir una descarga nasal serosa a mucopurulenta, mialgia, pérdida de apetito, fotofobia, opacidad corneal, aumento de tamaño de los nódulos linfáticos submandibulares.^{1,3,25,168,253,330} Puede haber edema en las piernas, en el escroto, y se ha reportado enteritis (cólico espasmódico) en algunas epidemias.^{25,253} Los animales con inmunidad parcial pueden sufrir infecciones más leves atípicas, con tos o fiebre leves o nulas.^{25,330} La influenza equina a veces se complica por infecciones bacterianas secundarias.^{168,169,330}

Los caballos adultos sanos normalmente se recuperan dentro de 1 a 3 semanas, pero la tos puede persistir por más tiempo.^{1,25,168,253} En los animales gravemente afectados, la convalecencia puede durar hasta seis meses.¹⁶⁸ Las infecciones bacterianas secundarias prolongan la recuperación.^{3,25,168} En los animales adultos, la muerte normalmente se produce a causa de neumonía, pleuritis o púrpura hemorrágica.²⁵ Dentro de las secuelas se pueden incluir faringitis crónica, bronquiolitis crónica y enfisema.^{25,168,253} Durante la infección o después de ella puede presentarse una miocarditis intersticial.^{1,253} También se ha reportado pérdida de la visión.²⁵³ Los potros jóvenes sin anticuerpos maternos pueden desarrollar rápidamente una neumonía viral mortal.^{1,25,253,330} Además, se ha informado una encefalopatía postinfección en potrillos.²⁵³

Otros virus de la influenza en caballos

Caballos infectados experimentalmente con el virus de la influenza humana (H3N1 “Hong Kong”) desarrollaron una enfermedad febril leve.¹ El virus pudo aislarse por un lapso no mayor a cinco días.

Influenza canina (H3N8)

La influenza canina es una enfermedad emergente en perros. La forma más común en que se presentan los virus H3N8 es relativamente leve y se asemeja a la tos de las perreras.^{28,176,177,179,213} En esta forma, una fiebre inicial (usualmente baja) es seguida por tos persistente y algunas veces descarga nasal purulenta.^{28,30,178,213} Los signos clínicos pueden durar hasta un mes independientemente del tratamiento.^{30,178} La descarga nasal parece resolverse con antibióticos, lo que sugiere que las infecciones bacterianas secundarias pueden ser importantes en la enfermedad.¹⁷⁸ Los perros afectados con mayor severidad presentan fiebre alta con un índice respiratorio aumentado y otros signos de neumonía o bronconeumonía.^{30,173,177,179,213} El letargo y la anorexia son comunes.²¹³ Algunos perros fueron encontrados muertos de manera fulminante con evidencia de hemorragias en el tracto respiratorio; este síndrome se ha observado en galgos de carrera, pero no parece ser de importancia en las mascotas.^{28,213} Además, hay seroconversión asintomática.²⁸

Otros virus de la influenza en perros

En el Reino Unido, un virus de la influenza equina H3N8 (de linaje americano) causó un brote limitado en perros Foxhound en 2002.³² La enfermedad, que fue diagnosticada como neumonía bronco intersticial, se caracterizó por tos, letargo y debilidad, a veces avanzando hacia la pérdida de conocimiento.³² Un perro murió y varios fueron sacrificados.³² Se reportaron infecciones asintomáticas en un estudio experimental realizado con un aislamiento japonés H3N8 (sublinaje de Florida), que fue utilizado para infectar a perros a través del contacto con caballos.¹⁷⁴

El único brote conocido de la influenza canina H3N2 se caracterizó por provocar una enfermedad respiratoria grave con fiebre, rinorrea, estornudos, tos y anorexia. Cuatro de los cinco perros domésticos atendidos en clínicas veterinarias murieron.¹³³ Se observó fiebre, estornudo, tos y rinorrea en perros inoculados experimentalmente, y se observaron cambios patológicos graves en los pulmones.^{133,184}

Los signos clínicos en los perros infectados experimentalmente por el virus de la influenza C incluyeron descarga nasal y conjuntivitis, que persistieron durante 10 días.¹

Influenza porcina

La influenza porcina es una enfermedad aguda de las vías respiratorias superiores que se caracteriza por una variedad de signos clínicos, los que pueden incluir fiebre, letargo, anorexia, pérdida de peso y dificultad respiratoria.^{1-4,147,211} La tos puede ocurrir en los estadios terminales de la enfermedad.^{2,211} También pueden observarse estornudo, descargas nasales, conjuntivitis y/o abortos.^{2,4,147} Algunos brotes son más graves que otros, y los virus de la influenza porcina pueden circular en cerdos con pocos o ningún signo clínico.^{1,2,16,149} Dentro de las complicaciones se encuentran las infecciones secundarias bacterianas o virales.^{2,4,147} Ocasionalmente se observa bronconeumonía grave, potencialmente mortal.³

Virus de la influenza H9N2 en cerdos

Un virus aviar H9N2 provocó enfermedades respiratorias y parálisis en cerdos en el sudeste de China.⁷⁴

Nuevo virus H1N1 de origen porcino en mamíferos

Una gran cantidad de piaras de cerdos se han infectado con el nuevo virus H1N1 que circula en humanos.^{100-111,114-116,321} La enfermedad ha sido leve, con mortalidad baja o nula, y los signos clínicos se han parecido a los provocados por otros virus de la influenza porcina.^{100,103,105,108,110,113-116,321,345} Se han informado tos, descargas nasales, fiebre, debilidad y apetito disminuido.^{103,107,108,111,113,114,252} En algunas piaras también se han observado abortos o diarrea.^{103,111} Los cerdos infectados experimentalmente han desarrollado una enfermedad leve con descargas nasales, estornudos

y fiebre como los signos más importantes.^{323,346} Se informó diarrea en algunos animales infectados experimentalmente.³²³ En un estudio, los cerdos miniatura permanecieron asintomáticos a pesar de excretar el virus.³¹⁰

Las parvadas de pavos infectadas que se observaron en Chile y Canadá experimentaron solamente una caída de la postura de huevos y una reducción en la calidad de los huevos, sin mortalidad ni otros signos clínicos.^{117, 118} En una parvada en los EE.UU. también se reportó una caída en la postura de huevos.¹²⁵

En el caso de los gatos, se han descrito signos en la vías respiratorias superiores o inferiores que incluyeron estornudo y tos en algunos casos y neumonía en otros.^{123,127,129} Algunos gatos con enfermedades respiratorias no tuvieron fiebre.¹²³ A pesar de que algunos animales aparentemente experimentaron casos más leves, un gato se volvió disneico y enfermó gravemente pero se recuperó con atención médica, y dos gatos murieron.^{123,129} La enfermedad duró varias semanas en algunos animales.¹²⁷ Un guepardo infectado desarrolló letargo, anorexia y tos, pero se recuperó.¹²⁹ Hay poca información sobre casos en perros, pero el nuevo virus H1N1 se aisló de animales enfermos en China,¹²⁴ y un perro en los EE.UU. se enfermó con signos clínicos de letargo, anorexia, fiebre, tos y evidencia radiológica de neumonía.¹²⁸ El perro de los EE.UU. fue hospitalizado y tratado con terapia de sostén que incluyó antibióticos, y se recuperó.¹²⁸

Se han reportado enfermedades respiratorias en hurones infectados naturalmente; los signos clínicos incluyeron fiebre, tos, estornudo, descargas nasales y debilidad.^{119, 122} Varios hurones se recuperaron, pero uno murió.^{119, 120,122} En los hurones infectados experimentalmente se reportó letargo, disminución del apetito, estornudo, descargas nasales y piel erizada, en un estudio²⁶² mientras que letargo y pérdida de peso con pocos estornudos en otro.³²²

Virus de la influenza en hurones

Los hurones son susceptibles a los virus de la influenza humana. Los signos clínicos pueden incluir fiebre, anorexia, depresión, apatía, estornudo, descarga nasal purulenta y tos.^{185, 186,188} La infección no es normalmente mortal en los animales adultos, los que generalmente se recuperan en un lapso de cinco días a dos semanas.^{185, 187,188} Se pueden observar enfermedades más graves o mortales en neonatos.¹⁸⁸ También se han reportado infecciones por el nuevo virus H1N1 de 2009 (de origen porcino) luego del contacto con humanos. Los signos clínicos (Ver la sección anterior) se asemejaron a aquellos causados por los virus de la influenza estacional humana, pero se reportó una muerte.^{119, 120,122}

Se reportó un solo brote provocado por el virus de la influenza porcina en hurones.⁹¹ El virus fue un virus de la influenza porcina H1N1 triple recombinante, y los

signos clínicos incluyeron estornudo, tos, costras en la nariz, en los ojos y disnea grave.⁹¹ Algunos animales afectados gravemente murieron.

No se han documentado infecciones naturales por los virus de la influenza aviar, pero se han infectado experimentalmente los hurones con algunos de estos virus.^{61, 66, 196, 324,326} En un estudio, los hurones inoculados con los virus de la influenza de varias especies, incluidas las aves, desarrollaron rinitis con estornudo y temblor, pero no tenían una temperatura elevada.³²⁴ Los animales inoculados con los virus de la influenza aviar H7 (IABP y IAAP) de brotes recientes desarrollaron enfermedades de gravedad variable.¹⁹⁶ A pesar de que la mayoría de los virus causaron enfermedades relativamente leves con fiebre, pérdida de peso transitoria y signos respiratorios, la inoculación del virus de IAAP H7 de un caso mortal ocurrido a un veterinario holandés provocó una enfermedad grave con fiebre, letargo, anorexia, pérdida de peso grave, descargas nasales, diarrea, disnea y signos neurológicos.¹⁹⁶ En otro experimento, los hurones infectados por el virus H7N3 (IABP) tuvieron solamente un aumento transitorio de la temperatura y no desarrollaron otros signos clínicos.³²⁶ Las infecciones experimentales por el virus de linaje asiático H5N1 en hurones variaron desde infecciones leves de las vías respiratorias superiores hasta enfermedades graves mortales; la patogenicidad varió con cada aislamiento específico y con la vía de inoculación (intranasal o intragástrica).^{61,66} Los signos clínicos en los casos graves incluyeron fiebre alta, letargo extremo, anorexia, pérdida de peso, signos respiratorios, diarrea y signos neurológicos.^{61,66} Algunas de estas infecciones fueron mortales.^{61,66}

Influenza en visones

En 1984, un virus de la influenza aviar H10N4 provocó una epidemia en 33 criaderos de visones en Suecia.^{1,9} Los signos clínicos incluyeron anorexia, estornudo, tos y descargas nasales y oculares, y durante la misma muchos visones murieron. Los visones infectados naturalmente por un virus canadiense de la influenza porcina H3N2 presentaron signos respiratorios que incluyeron neumonía con una mortalidad aumentada particularmente en las fincas donde los visones se habían coinfectado con otros patógenos.¹⁴⁴

Influenza en mapaches

Se ha informado evidencia serológica, sobre la infección por los virus H1, H3, H4 y H10 en mapaches silvestres, pero se desconoce si aparecieron signos clínicos.¹⁸⁹ Los mapaches infectados experimentalmente por los virus aviar H4N8 de IABP o humano H3N2 excretaron estos virus pero permanecieron asintomáticos.¹⁸⁹ Conforme a investigaciones aún no publicadas, se han encontrado anticuerpos contra los virus H5N1 en mapaches en Japón.¹⁹³

Influenza en mamíferos marinos

Los virus de la influenza A se han asociado a brotes de neumonía en focas y a la enfermedad contraída por una ballena piloto.^{1, 26, 329} Los virus parecieron ser de origen aviar.²⁶ Los signos clínicos presentes en las focas fueron debilidad, incoordinación, disnea y enfisema subcutáneo de cuello.^{9, 329} Se observó una secreción blanca o sanguinolenta en algunos animales. Las infecciones experimentales por estos virus fueron más leves o asintomáticas, lo que sugiere que las coinfecciones pueden haber agravado los signos clínicos.⁹ En el único caso que se conoce en una ballena, los signos fueron inespecíficos e incluyeron emaciación extrema, dificultad de movilidad y desprendimiento de la piel.³²⁹ Se han reportado infecciones por influenza B en algunas focas varadas.⁹

Transmisibilidad

Los virus de la influenza se transmiten con facilidad entre los animales de las especies a las que ya están adaptados. Los pollos pueden comenzar a excretar los virus de la influenza aviar entre 1 y 2 días después de la infección.²²² La mayoría de los pollos excretan virus de la IABP durante una semana, pero una minoría de la parvada puede excretar el virus en las heces durante dos semanas como máximo, y se ha reportado la excreción del virus durante 36 días en aves infectadas experimentalmente.^{226, 227} Los pavos pueden excretar el virus de la influenza durante 72 días como máximo.²²⁶ Con frecuencia, las aves acuáticas se infectan asintómicamente y los patos pueden excretar estos virus durante 30 días como máximo.^{2, 226} Los cerdos pueden comenzar a excretar los virus de la influenza dentro de las 24 horas de la infección y comúnmente excretan los virus durante un lapso de 7 a 10 días.^{16, 94, 147} Se ha documentado la excreción durante cuatro meses como máximo en un cerdo.^{16, 94} Los caballos comienzan a excretar los virus de la influenza equina durante el período de incubación y normalmente los excretan durante 4 ó 5 días o menos después del comienzo de los signos clínicos.^{3, 25, 253}

Los animales que se han infectado por los virus de la influenza de otras especies pueden transmitir el virus o no. En ciertas circunstancias parece haber una transmisión limitada entre los animales, de los virus de linaje asiático H5N1 que circulan en la actualidad. Los gatos pueden excretar estos virus tanto desde el tracto intestinal como del respiratorio.^{53, 65, 67} Los gatos infectados experimentalmente, excretaron los virus de linaje asiático H5N1 en el tercer día después de la inoculación y pudieron infectar a gatos centinela con los que tenían un estrecho contacto.^{63, 65} En contraste, gatos asintomáticos infectados naturalmente excretaron virus del linaje asiático H5N1 esporádicamente, por un lapso menor a las dos semanas.¹³² No se observó una transmisión horizontal en este caso.¹³² Se reportó una transmisión limitada animal-animal entre tigres de un zoológico.⁵⁰ No se reportó la transmisión horizontal, de los virus de linaje

asiático H5N1 en perros, cerdos, zorros o ganado vacuno infectado experimentalmente; sin embargo, hubo excreción del virus.^{58, 66-69} En el caso de perros y de cerdos infectados experimentalmente, se han detectado virus H5N1 solamente en las secreciones respiratorias,⁶⁶⁻⁶⁸ pero en el caso de los zorros infectados experimentalmente, estos virus se encontraron tanto en las secreciones respiratorias como en las heces.⁶⁹ Hasta diciembre del 2009, la transmisión sostenida o prolongada de los virus de linaje asiático H5N1, no ha sido reportada en ninguno de estos mamíferos. Sin embargo, el aislamiento reciente de los virus H5N1 de las picas sugiere que estos virus pueden mantenerse en esta población.⁵⁷

Un estudio reciente sugiere que los mapaches pueden ser capaces de transmitir los virus de la influenza. Los mapaches infectados experimentalmente por un virus aviar H4N8 de IABP excretaron este virus en las secreciones respiratorias pero no desde el tracto digestivo, y pudieron infectar a otros mapaches con los que tuvieron contacto.¹⁸⁹ Los mapaches que fueron inoculados con un virus humano H3N2 excretaron el virus principalmente a través de las secreciones respiratorias, pero también se reportó una excreción intestinal mínima.¹⁸⁹ El virus H3N2 no se transmitió a los mapaches no infectados.¹⁸⁹

Lesiones post mortem

 [Haga clic para observar las imágenes](#)

Influenza aviar de alta patogenicidad

Las lesiones en pollos y pavos son altamente variables y se asemejan a las de otras enfermedades aviares sistémicas.^{10, 347} Las aves que tienen una muerte fulminante y las aves jóvenes pueden tener lesiones leves o nulas.^{13, 14, 347} En otros casos, los senos nasales pueden estar hinchados y la cresta y el barbillón se presentan con frecuencia edematosos, hemorrágicos, congestivos o cianóticos.^{13, 14, 347} Puede haber edema subcutáneo en cabeza y cuello y edema con hemorragias subcutáneas difusas en las patas y cañas; líquidos (que pueden contener sangre) en los orificios nasales y en la cavidad oral y congestión, hinchazón y hemorragias en la conjuntiva.^{13, 14} Puede observarse traqueítis hemorrágica en algunas aves; en otras las lesiones traqueales pueden limitarse a un excesivo exudado mucoso.¹³ Los pulmones pueden enrojecerse con hemorragias y congestión, y pudiendo exudar un líquido al cortarse.¹³ Pueden observarse petequias en toda la grasa abdominal, en las superficies serosas, en el peritoneo y a veces en los músculos.^{13, 14, 347} También pueden observarse hemorragias en la mucosa o en las glándulas del proventrículo, por debajo del recubrimiento de la molleja y en la mucosa intestinal.¹³ Los riñones pueden congestionarse gravemente y a veces están bloqueados con depósitos de uratos.¹³ Los ovarios pueden ser hemorrágicos o degenerativos, con áreas de necrosis. La cavidad peritoneal frecuentemente contiene la yema de un huevo roto, lo que puede causar aerosaculitis y peritonitis

graves.¹³ Un estudio del brote de H7N7 de 2003 en los Países Bajos sugirió que la ocurrencia de peritonitis, traqueítis, edema del barbillón y cuello, o las hemorragias petequiales en el proventrículo pueden sugerir particularmente la existencia de una infección de IAAP, especialmente cuando hay alta morbilidad de la forma aguda en la parvada.³⁴⁷

Ocasionalmente se han descrito lesiones post mórtem en aves silvestres infectadas por los virus de linaje asiático H5N1. Los patos del bosque infectados experimentalmente, tuvieron hemorragias petequiales múltiples en el páncreas.¹³⁶ Se reportaron lesiones más amplias en gaviotas risueñas infectadas experimentalmente; en estas aves se encontraron hemorragias petequiales en el ventrículo, la punta del corazón, el cerebro y el páncreas.¹³⁶ En un estudio realizado en cisnes infectados naturalmente, se reportó que las lesiones más consistentes eran: necrosis multifocal hemorrágica del páncreas, hemorragias subepicardiales, edema y congestión pulmonar.³¹⁹ También se observaron en cisnes, lesiones pancreáticas solas o la falta lesiones macroscópicas.³⁴⁸ Se reportaron lesiones macroscópicas leves o ausentes en los pinzones cebra, en los pinzones de la casa y en los pericos infectados experimentalmente, a pesar de los altos índices de mortalidad en estas especies.¹⁴²

Influenza aviar de baja patogenicidad

Con frecuencia se observa rinitis y sinusitis de catarral a purulenta en aves jóvenes infectadas por el virus de IABP.¹³ También pueden ocurrir congestión e inflamación de la tráquea y con menor frecuencia de los pulmones.^{13,14} Normalmente, se observan lesiones del tracto respiratorio inferior como neumonía, en aves con infecciones bacterianas secundarias.¹³ El ovario puede ser hemorrágico en las gallinas ponedoras, con huevos involucionados y degenerativos.¹³ Puede haber presencia de yema en la cavidad abdominal, y esto puede provocar aerosaculitis y peritonitis grave.¹³ El oviducto puede presentarse edematoso, con exudación en el lumen.^{13,14} Algunas aves pueden presentar signos de disfunción renal aguda y deposiciones viscerales de uratos.¹⁴

Virus de la influenza aviar H5N1 en mamíferos

Se ha informado: edema pulmonar, neumonía, conjuntivitis, congestión cerebral, renal y esplénica, necrosis hepática multifocal, hemorragias en la serosa intestinal, ganglios linfáticos, tejido perirrenal y/o diafragma. Se reportó en gatos infectados naturalmente, pancreatitis hemorrágica grave.^{47,48,53} En los gatos infectados experimentalmente los pulmones también se vieron afectados con focos de consolidación pulmonar de múltiples a coalescentes.^{63,65} Estas lesiones fueron similares tanto en los casos en los que los gatos fueron infectados en forma endotraqueal o mediante la ingestión de pollitos infectados. En un estudio, los gatos infectados mediante ingestión presentaban las amígdalas con

hemorragias petequiales multifocales y ganglios linfáticos mandibulares o retrofaríngeos agrandados.⁶⁵ En el hígado de algunos gatos se detectaron hemorragias petequiales, y en un gato las lesiones de hígado estuvieron acompañadas de ictericia generalizada.⁶⁵ En los tigres y leopardos infectados naturalmente, las lesiones macroscópicas incluyeron consolidación pulmonar grave y hemorragias multifocales de diversos órganos incluidos el pulmón, el corazón, el timo, el estómago, los intestinos, el hígado y los ganglios linfáticos.⁴⁶

En un perro infectado naturalmente se observó descarga nasal, congestión y edema pulmonar grave, congestión del bazo, del riñón y del hígado.⁴⁹ En algunos cerdos infectados experimentalmente se observaron lesiones pulmonares que incluyeron la neumonía intersticial.⁵⁸ En un estudio realizado en cerdos infectados por H5N1 de linaje asiático, por medio del examen histopatológico, se detectaron lesiones pulmonares macroscópicas, de leves a mínimas, con bronquiolititis y alveolititis de leves a moderadas.⁶⁶ Los zorros infectados experimentalmente también desarrollaron lesiones, principalmente en los pulmones.⁶⁹ Se observaron lesiones más graves en los zorros inoculados en forma endotraqueal que en los animales alimentados con aves infectadas, y algunos de estos animales presentaron evidencia histopatológica de encefalitis y miocarditis.⁶⁹

Influenza porcina

En las infecciones sin complicaciones, las lesiones macroscópicas son principalmente las de la neumonía viral.² Las partes afectadas de los pulmones están deprimidas y consolidadas, son de color rojo oscuro a rojo púrpura y están profundamente demarcadas.^{2,4} Pueden encontrarse lesiones en la totalidad de los pulmones, pero son normalmente más amplias en las regiones ventrales.^{2,4} Otras partes de los pulmones pueden estar pálidas y enfisematosas.⁴ Las vías respiratorias están frecuentemente dilatadas y llenas de exudado mucopurulento.⁴ Los ganglios linfáticos bronquiales y mediastínicos son típicamente edematosos pero no están congestionados.^{2,4} También puede observarse: edema pulmonar grave y pleuritis serosa o serofibrinosa.⁴ Algunas cepas de los virus de la influenza porcina producen lesiones más marcadas que otras.² En un brote de enfermedad grave en porcos se informó linfadenopatía, congestión hepática y consolidación pulmonar generalizadas.¹

Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En cerdos infectados experimentalmente por el nuevo virus H1N1 se observaron las lesiones típicas de la influenza porcina en los pulmones, incluyendo parénquima pulmonar difuso no colapsado, textura gomosa y áreas de bronconeumonía.³²³ Las únicas lesiones que se observaron en los pavos fueron salpingitis, peritonitis y desarrollo folicular interrumpido.¹¹⁷

Influenza equina

Las lesiones macroscópicas son típicamente aquellas causadas por una infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo descarga nasal), que con frecuencia van acompañadas de agrandamiento de los ganglios linfáticos de la cabeza.²⁵³ En los casos mortales se ha observado neumonía intersticial, bronquitis y bronquiolitis, las que con mayor frecuencia aparecen en los potrillos.^{25,170,253,330} También puede detectarse edema ventral del tronco y de los miembros inferiores.²⁵³ Con algunas cepas se ha observado miocarditis necrotizante grave y enteritis catarral y hemorrágica.^{170,253}

Influenza canina

En los perros que mueren de influenza canina (H3N8) se pueden observar hemorragias en los pulmones, el mediastino y la cavidad pleural.^{28,173} Los pulmones pueden exhibir signos de neumonía grave y pueden ser de color rojo oscuro a negro.^{173,213} En los casos mortales no siempre se presentan lesiones hemorrágicas; en algunos casos se puede observar neumonía bacteriana supurativa secundaria.³⁰ También puede observarse pleuritis fibrinosa.^{173,213} En el examen histológico puede observarse traqueítis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía intersticial o bronco intersticial grave.^{28,173,213} Hay limitada información sobre las lesiones que se encuentran en los casos leves. En cachorros infectados experimentalmente con esta forma, los ganglios linfáticos bronquiales eran edematosos y fue poco común observar la consolidación pulmonar craneoventral.²¹³ Los cachorros más severamente afectados tenían pequeñas áreas focales de hemorragia pulmonar esparcidas en la totalidad de los pulmones, pero no había evidencia de neumonía hemorrágica severa.²¹³

En animales inoculados con los virus coreanos H3N2 aislados de perros, se observó consolidación rojiza multifocal a coalescente en los pulmones.^{133,184} Entre las lesiones histopatológicas se encontraron traqueo bronquitis necrotizante multilobular o difusa grave, bronquiolitis y alveolitis multilobular grave.¹⁸⁴ También se observó un engrosamiento del tabique alveolar de leve a moderado.^{133,184} No se observaron lesiones fuera del tracto respiratorio.¹³³

Influenza en otros mamíferos

En focas infectadas por los virus de la influenza aviar, se observó neumonía con bronquitis, bronquiolitis y alveolitis hemorrágica.^{26, 329} En un caso en una ballena, los pulmones se presentaron hemorrágicos y uno de los ganglios linfáticos hiliares estaban muy agrandado.³²⁹ Se observó neumonía intersticial aguda en visones infectados por un virus de la influenza porcina.⁹

En los hurones inoculados con virus zoonóticos aviarios H7, las lesiones macroscópicas variaron de lesiones pulmonares leves a hemorragias generalizadas, áreas focales de decoloración pulmonar y decoloración penetrante en el hígado.¹⁹⁶ El alcance de las lesiones varió con cada aislamiento.

Pruebas de diagnóstico

Influenza aviar

La influenza aviar puede diagnosticarse mediante una variedad de técnicas incluyendo el aislamiento viral.^{13, 14,19} Estos virus pueden recuperarse en las aves vivas a través de hisopados orofaríngeos, traqueales o cloacales. Las heces pueden sustituirse en las aves pequeñas, si la recolección de las muestras cloacales no es práctica (por ej. no pueden ser recolectadas sin dañar al ave).¹⁹ En las aves muertas se analizan los hisopados orofaríngeos, traqueales y cloacales (o el contenido intestinal) y muestras de órganos (tráquea, pulmones, sacos aéreos, intestino, bazo, riñón, cerebro, hígado y corazón).^{13,19} En huevos embrionados se puede realizar el aislamiento viral; la hemoaglutinación indica la presencia del virus de la influenza.^{14,19} Este virus puede identificarse como un virus de la influenza A mediante las pruebas AGID o mediante ELISA. Los virus de la influenza aviar se subclasifican con antiseros específicos mediante las pruebas de AGID o de inhibición de la hemaglutinación y de la neuraminidasa.¹⁹ Para diferenciar los virus de IABP de los de IAAP se utilizan las pruebas de virulencia en aves susceptibles, junto con las pruebas genéticas, para identificar los patrones característicos de la hemaglutinina.^{13, 19}

En algunos casos, los ensayos de RT-PCR pueden identificar los virus de la influenza aviar en muestras clínicas y pueden reemplazar al aislamiento viral.^{13, 14, 19,349} Estas pruebas también pueden distinguir algunos subtipos.^{13,19} El RT-PCR en tiempo real es el método de diagnóstico elegido por muchos laboratorios.^{13, 19}

Los antígenos virales pueden detectarse mediante ELISAs, incluidas en pruebas rápidas.^{19, 349} Desde 2008, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) recomienda que se utilicen pruebas de detección de antígeno para identificar la influenza aviar solo en parvadas y no en aves individuales.¹⁹ En un estudio reciente se evaluaron y compararon algunas pruebas rápidas, incluidos varios ensayos de PCR.³⁴⁹

Las pruebas serológicas incluidas la prueba de inmunodifusión en gel de agar, la hemaglutinación, la inhibición de la hemaglutinación y la prueba ELISA son útiles como pruebas suplementarias.¹⁹ A pesar de que la mayoría de las aves gallináceas y otras aves susceptibles mueren antes de desarrollar anticuerpos, la serología puede ser valiosa para la vigilancia y para demostrar la ausencia de infección. Las pruebas de AGID pueden reconocer los subtipos de influenza aviar en aves de corral, pero las pruebas de inhibición de la hemaglutinación son específicas para cada subtipo y pueden no reconocer algunas infecciones. Las pruebas de AGID no son confiables para detectar la influenza aviar en patos o gansos.¹³ En las aves silvestres, algunas pruebas serológicas pueden subestimar la prevalencia de infecciones H5N1.¹³⁶

Influenza porcina

La influenza porcina puede diagnosticarse mediante el aislamiento del virus, la detección de los antígenos virales o de los ácidos nucleicos y por la serología. Los virus de la influenza en mamíferos, pueden aislarse en huevos de pollos embrionados o mediante cultivo celular.^{2,147} Los virus de la influenza porcina con frecuencia se recuperan en células renales caninas Madin-Darby, pero también pueden utilizarse otras líneas celulares.¹⁴⁷ Estos virus pueden aislarse de los tejidos del pulmón en la necropsia y por hisopados nasales y faríngeos realizados a cerdos en la fase aguda de la enfermedad.^{3,4,147} La recuperación del virus puede ser mejor de un animal con fiebre entre 24 y 48 horas después del comienzo de la enfermedad.¹⁴⁷ Los aislamientos virales pueden subclasificarse mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de la neuraminidasa o mediante las pruebas de RT-PCR.^{2,147}

Las técnicas de inmunofluorescencia pueden detectar antígenos en muestras de tejido pulmonar fresco, de las células epiteliales nasales o de lavados broncoalveolares.^{2,147} Otras pruebas de detección de antígenos incluyen la inmunohistoquímica en muestras fijadas de tejido y los ELISAs.^{2,147} Los ensayos de RT-PCR se utilizan para detectar ARN viral.^{2,147}

La serología de muestras pareadas, puede diagnosticar la influenza porcina en forma retrospectiva.⁴ La prueba de inhibición de hemaglutinación, subtipo específica, es la que se utiliza con mayor frecuencia,^{2,4,147} y no puede detectar nuevos virus.² Se encuentran disponibles kits de ELISA. Entre las pruebas serológicas raramente utilizadas en porcinos se incluyen las pruebas de inmunodifusión en gel de agar, la prueba de inmunofluorescencia indirecta y la virus neutralización.¹⁴⁷

Influenza equina

La influenza equina puede ser tentativamente diagnosticada en base a los signos clínicos.¹⁶⁸ Como en el caso de los porcinos, la enfermedad se confirma mediante el aislamiento del virus, la detección de antígenos virales (por ej., mediante ELISA), o mediante la detección de ácidos nucleicos a través de la RT-PCR.^{25,168,169} Los virus de la influenza equina pueden aislarse de hisopados nasofaríngeos o lavados nasales o traqueales. En los caballos, se cree que el pico de excreción del virus ocurre durante las primeras 24 a 48 horas de fiebre; en los casos en que sea posible, deben recogerse muestras entre 3 y 5 días después de la aparición de los signos clínicos.^{25,169} La recuperación viral se debería intentar inoculando simultáneamente huevos embrionados y cultivos celulares.¹⁶⁹ La influenza equina también puede diagnosticarse en forma retrospectiva la serología, analizando muestras de suero pareados.^{25,168,169} Las pruebas serológicas más comúnmente utilizadas en caballos son la prueba de inhibición de la hemaglutinación y el test de la hemólisis radial simple (SRH).^{25,169}

Influenza canina

En este momento, los métodos más confiables para detectar la influenza canina H3N8 son la serología y las pruebas de RT-PCR.^{177,213,350} La inhibición de la hemaglutinación es la prueba serológica más comúnmente utilizada.²¹³ También puede realizarse la neutralización del virus (prueba de microneutralización), pero esta prueba es demasiado engorrosa para utilizar en forma rutinaria.²¹³ De ser posible deben obtenerse títulos en sueros provenientes de animales en la fase aguda o convalecientes.^{213,350} Debido a que la influenza canina es una enfermedad emergente, no se espera que la mayoría de los perros tengan títulos preexistentes para el virus de la influenza canina, los títulos únicos se consideran menos útiles aún.^{213,350}

RT-PCR es el método más confiable para detectar el virus directamente.²¹³ Esta prueba puede usarse en hisopados provenientes de animales vivos o en muestras de tejido pulmonar en la necropsia.^{213,350} En algunos perros el aislamiento viral también puede ser exitoso, pero solo durante las primeras etapas de la enfermedad antes del desarrollo de los anticuerpos.²¹³ El virus de la influenza canina H3N8 puede encontrarse en muestras de tejido pulmonar tomadas post mortem, pero el aislamiento del virus no pudo detectar el virus en muchos perros infectados que no murieron de esta enfermedad.^{28,177,213,350} En las infecciones experimentales, los hisopados nasales han sido más propensos a producir virus que los hisopados nasofaríngeos.^{213,350} El virus de la influenza canina H3N8 se ha aislado tanto en huevos embrionados en cultivos celulares (células MDCK)²¹³. Las pruebas de ELISA de captura de antígenos no parecen ser confiables en muestras obtenidas de perros individuales, probablemente porque la cantidad de virus excretado es baja.²¹³ Sin embargo, estas pruebas pueden detectar influenza canina durante los brotes en las perreras o en instalaciones más amplias.²¹³

Poco se conoce sobre las pruebas, para detectar los virus coreanos H3N2 en perros. Algunos virus H3N2 se aislaron de hisopados nasales tomados de perros durante un brote.¹³³ En perros infectados experimentalmente, estos virus se excretaron en las secreciones nasales entre uno y seis días después de la inoculación. Las pruebas de RT-PCR también pueden detectar este virus. Se espera que la serología sea útil.

Tratamiento

Los animales con influenza normalmente se tratan con cuidados paliativos y reposo.^{4,14,25,168} En caballos, la recuperación prolongada y las enfermedades más graves se han asociado a un aumentado estrés.²⁵³ Se pueden utilizar antibióticos para controlar las infecciones bacterianas secundarias; éstas parecen ser particularmente importantes en el tratamiento de la influenza canina.^{4,14,25,168,179} Los fármacos antivirales no se suministran generalmente a la mayoría de los animales;

sin embargo, los hurones se han tratado con amantadina y también con antihistamínicos, antibióticos y otra terapia paliativa.¹⁸⁵ Los fármacos antivirales podrían ser útiles en los caballos valiosos.^{10,351}

Las parvadas de aves de corral infectadas por los virus de IAAP quedan despobladas y no se tratan.^{3, 11}

Prevención

Vacunas

Hay vacunas disponibles contra la influenza de cerdos, caballos, perros y, en algunos países, aves.^{1, 3, 4, 13, 25, 147, 168, 169, 352}

Las vacunas no siempre previenen la infección o la excreción del virus, pero si ocurre la enfermedad ésta es generalmente más leve. Las vacunas de la influenza pueden cambiar periódicamente para incluir los subtipos y cepas actuantes en un área geográfica determinada. En general, los virus de las influencias porcina y equina muestran una deriva antigénica menor que los virus humanos, y estas vacunas se cambian con menor frecuencia.^{2, 3, 25}

En los EE.UU., las vacunas contra la influenza aviar se usan con mayor frecuencia en pavos y están dirigidas para la prevención de la infección por el virus de IABP.¹⁹ Las vacunas para los virus de IAAP no se usan rutinariamente en los EE.UU. o en la mayoría de los otros países; sin embargo, los países pueden considerar la vacunación como una medida de control preventiva o auxiliar durante un brote.³⁵³ Las vacunas aviares son normalmente autógenas o del mismo subtipo o tipo de hemaglutinina viral.¹⁹ En la actualidad, las vacunas con licencia en los E.E.U.U. incluyen las vacunas H5 con virus enteros inactivados y las vacunas recombinantes contra la viruela aviar. El uso de estas vacunas requiere la aprobación del veterinario del Estado y, en el caso de las vacunas H5 y H7, la aprobación del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA). Debido a que las vacunas puede permitir a las aves excretar el virus mientras permanecen asintomáticas, es crucial que se realice una buena vigilancia epidemiológica y se controlen los movimientos durante la campaña de vacunación.^{13, 353-355} Los métodos usados para reconocer infecciones por virus de campo en parvadas vacunadas incluyen estrategias como “DIVA” (diferenciar animales vacunados de los infectados) y el uso de las aves centinela.^{13, 353, 354, 356} La vacunación puede ejercer presiones de selección en los virus de la influenza aviar y eventualmente podría provocar la evolución de los aislamientos resistentes a las vacunas.^{355, 357}

Otras medidas preventivas

Las aves de corral pueden infectarse mediante el contacto con aves o fómites recientemente introducidos o mediante el contacto con aves silvestres, particularmente acuáticas, costeras ó playeras.^{3, 12, 15} Los movimientos ilegales de las aves de corral pueden ser de importancia primaria en la transmisión de la enfermedad en algunas

regiones.^{358, 359} Se puede disminuir el riesgo de infección mediante un manejo de la parvada tipo todo adentro/todo afuera y mediante la prevención del contacto con aves silvestres o sus fuentes de agua.^{10, 15} Con frecuencia, en lugares donde el virus H5N1 se ha aislado de las aves silvestres, se recomienda mantener las parvadas en espacios cerrados. Las aves de corral provenientes de mercados de aves vivas o del matadero no deben regresar al criadero.¹⁵ Además, es necesario mantener medidas de higiene y bioseguridad para evitar la transmisión del virus a través de fómites.^{10, 12, 15, 216} No debe alimentarse mamíferos con aves de corral u otras aves que puedan estar infectadas por los virus de influenza aviar.⁴⁵ También debe evitarse que éstos entren en contacto con parvadas o aves silvestres potencialmente infectadas. Durante los brotes de la influenza aviar H5N1, los gatos y perros deben conservarse, en lo posible, en espacios cerrados.

En el caso de los cerdos y los caballos, la influenza normalmente se introduce en la granja con la entrada de un nuevo animal.^{2-4, 16, 94} Si se aíslan los animales recientemente adquiridos, se puede reducir el riesgo de transmisión al resto de la piara.¹⁶⁸ De la misma manera que con las aves, es importante implementar una buena bioseguridad.^{4, 168} Los cerdos también deben protegerse de los virus de la influenza encontrados en otras especies, particularmente las aves y los humanos. Para evitar que los virus de la influenza humana entren a una piara, los trabajadores enfermos deben evitar el contacto con los cerdos, y se debe restringir la entrada del público al establecimiento de producción porcina.³⁶⁰ Una vez que una piara se ha infectado por un virus de la influenza porcina, el virus normalmente persiste en la piara y causa brotes periódicos; sin embargo, un buen manejo puede disminuir la gravedad de la enfermedad.^{1, 2, 4, 16, 94} Se pueden limpiar las piaras infectadas con los virus de la influenza mediante la despoblación.^{16, 94}

Los hurones pueden infectarse por virus de la influenza humana (incluido el nuevo virus H1N1), y las personas con influenza deberían evitar el contacto con estas especies.¹⁸⁷ Si el contacto es inevitable, puede resultar útil mantener una buena higiene además de usar máscaras faciales o adoptar otras medidas para prevenir la transmisión aerógena por microgotas provenientes de la tos y los estornudos. Los félidos (incluidos gatos domésticos y un guepardo) y perros también se han infectado por el nuevo virus H1N1 de los humanos.^{119-124, 127-129}

Erradicación y prevención de la transmisión del virus durante los brotes

Durante un brote de influenza entre mamíferos, la cuarentena y el aislamiento de los animales infectados ayuda a prevenir la diseminación del virus.^{3, 25} Una buena higiene puede evitar que el virus se propague mediante los fómites. El reposo disminuye la propagación del virus en los caballos.²⁵ Las instalaciones infectadas deben limpiarse y desinfectarse después del brote.

En el caso de las aves de corral, los brotes de influenza aviar de alta patogenicidad se controlan mediante la erradicación.^{3, 11} El brote se maneja mediante cuarentena, despoblación, limpieza, desinfección y la vigilancia de las parvadas afectadas. Es necesario mantener una estricta higiene para prevenir la transmisión del virus por medio de fomites. Debido a que los virus H5 y H7 de IABP pueden mutar para convertirse en virus de IAAP, estas infecciones deben ser reportadas a la OIE y están controladas de similar manera en muchos países.¹⁹

Morbilidad y mortalidad

La gravedad de una infección causada por un virus de la influenza varía de acuerdo a la dosis y la cepa del virus y la inmunidad del huésped. En los mamíferos, las infecciones sin complicaciones normalmente se asocian a altos índices de morbilidad, bajos índices de mortalidad y rápida recuperación.^{1-4, 25, 147, 168, 170, 330} Las infecciones bacterianas secundarias pueden exacerbar los signos clínicos, prolongar la recuperación y resultar en complicaciones como la neumonía.

Influenza aviar

Los brotes de la influenza aviar ocurren en la mayoría de los países, incluido los EE.UU. Las formas de baja patogenicidad ocurren con mayor frecuencia, pero los brotes de los virus de alta patogenicidad H5 y H7 también se observan ocasionalmente.^{10, 11} En la epidemia actual de H5N1 se ha observado una tendencia a aparecer por estaciones; este virus ha tendido a resurgir durante temperaturas más frías en el hemisferio norte.²⁸³ Se desconoce la razón de esta tendencia estacional, pero puede ser el resultado de múltiples factores como la mayor supervivencia del virus en el frío, un mayor comercio de aves de corral durante los festivales de invierno y los movimientos de las aves silvestres.²⁸³ En las aves domesticadas (particularmente los pollos), la influenza aviar de alta patogenicidad tiene índices de morbilidad y mortalidad muy altos, hasta del 90 ó 100%.^{11, 13} Todas las aves que sobreviven, lo hacen normalmente en un estado precario de salud. Los virus IABP normalmente resultan en infecciones leves o asintomáticas, pero pueden también asemejarse a los virus de IAAP.^{13, 18, 19} Ocasionalmente se observa una alta mortalidad en avestruces jóvenes infectados tanto por los virus de IABP como por los de IAAP.¹⁴⁰

Las infecciones sintomáticas son poco frecuentes entre las aves silvestres; sin embargo, algunos virus de linaje asiático H5N1 han causado brotes con altos índices de mortalidad.^{1, 2, 10-12, 54, 72, 73} En abril de 2005, un brote que comenzó en el lago Qinghai en el centro de China ocasionó la muerte de más de 6.000 aves migratorias silvestres.¹² En diversos países los virus de linaje asiático H5N1 se han aislado esporádicamente de otras aves muertas, incluyendo a las aves acuáticas.^{11, 51, 71, 73, 319} Se han observado altos índices de mortalidad en algunas, pero no en todas las aves silvestres infectadas

experimentalmente. En un estudio, seis gaviotas reidoras infectadas por cepas recientes de H5N1 se enfermaron de gravedad y cuatro murieron.¹³⁶ Cuatro de cinco patos del bosque, infectados se enfermaron de gravedad mientras que otros dos permanecieron asintomáticos.¹³⁶ Tres de los patos enfermos murieron y uno se recuperó. Patos de collar, patos golondrinos norteros, cercetas comunes y patos cabeza roja inoculados con las mismas cepas del virus no se enfermaron.¹³⁶ Los índices de mortalidad en las aves paseriformes y psitácidas han variado de acuerdo a las especies. En un estudio, los índices de mortalidad se acercaron al 100% en los pinzones cebra, pinzones mexicanos y pericos australianos, pero todos los gorriones comunes experimentaron una enfermedad leve y sobrevivieron mientras que todos los estorninos pintos permanecieron asintomáticos.¹⁴² En un estudio realizado con un virus de linaje asiático H5N1 diferente, el índice de mortalidad fue de 66 a 100% en gorriones comunes, pero no se observaron muertes entre los estorninos pintos.³¹⁷

Influenza aviar H5N1 en mamíferos

Se han reportado virus de linaje asiático H5N1 en diversas especies de mamíferos. En un estudio no publicado de Tailandia, se encontraron anticuerpos contra estos virus en 8 de 11 gatos y en 160 de 629 perros.⁵⁹ Por el contrario, no se detectaron anticuerpos en 171 gatos de distintas áreas de Austria y Alemania donde habían sido reportadas infecciones en aves silvestres.³⁶¹ Algunas infecciones por virus de linaje asiático H5N1 han sido mortales; se han reportado muertes en gatos domésticos, algunos félidos grandes, un perro, perros mapache, civetas de palmera asiáticas y hurones que fueron infectados experimentalmente.^{9, 45-50, 53, 55, 61, 66} Sin embargo, se han reportado casos tanto leves como graves en varias de estas especies. Se reportaron casos fatales en gatos domésticos infectados naturalmente a la vez que se reportó que algunos gatos infectados experimentalmente exhibieron enfermedad grave y altos índices de mortalidad.^{47, 48, 53, 63, 65} Por el contrario, se reportaron infecciones asintomáticas en gatos expuestos a un cisne infectado en un refugio de animales.¹³² Pocos de estos gatos excretaron el virus, pero ninguno se enfermó a pesar de la presencia de otras infecciones virales y bacterianas concomitantes y de los altos niveles de estrés en esta población.¹³² De manera similar, se reportaron casos mortales entre tigres y leopardos cautivos en Tailandia, a la vez que leopardos, tigres, gatos dorados asiáticos y leones de un centro de rescate de vida silvestre en Camboya se recuperaron luego de una enfermedad que duró de 5 a 7 días.^{9, 46, 50, 54} Se han reportado infecciones asintomáticas o leves en perros infectados experimentalmente y la muerte en un perro infectado naturalmente.^{49, 67, 68} En el caso de hurones y ratones infectados experimentalmente, la gravedad de los signos clínicos varió de acuerdo al aislamiento específico y la vía de inoculación (intranasal o intragástrica).^{61, 66} Curiosamente, no hay evidencia de que los virus H5N1 de IAAP estén causando enfermedades significativas entre

las picas infectadas en China,⁵⁷ y los virus de linaje asiático H5N1 aislados de cerdos de Indonesia fueron menos virulentos en ratones que los aislados de las aves de corral.⁵⁶

A pesar de que se han reportado virus de linaje asiático H5N1 en cerdos, no parece haber enfermedades graves en esta especie. Un estudio serológico realizado en Vietnam encontró que un bajo porcentaje de cerdos (0,25%) había sido expuesto a los virus de la influenza H5N1 en 2004.⁵⁸ Los virus de la influenza H5N1 también se habían detectado en porcinos en Indonesia,⁵⁶ mientras que estos virus raramente se han aislado de cerdos en China.^{9, 58} Sin embargo, no hay informes de enfermedades graves en porcinos. Las infecciones experimentales sugieren que los signos clínicos pueden ser leves en esta especie,^{58,66} mientras que los cerdos miniatura resistieron a la infección en un estudio.⁶⁰

Influenza porcina

La influenza es una causa importante de enfermedad respiratoria aguda en cerdos en terminación. En los EE.UU. aproximadamente entre el 25 y el 33% de cerdos en terminación de 6 y 7 meses y el 45% de los cerdos reproductores tienen anticuerpos contra el clásico virus porcino H1N1.^{1,16} En otros países también se han informado altos índices de seroprevalencia para los virus de la influenza porcina.^{1,2,5,16} Además, los cerdos pueden infectarse por los virus de la influenza humana A, B y C.^{1, 6,8,201} En el Reino Unido, un estudio encontró anticuerpos contra los virus de la influenza porcina y humana en el 14% de los cerdos.¹⁶ Aproximadamente el 10% de los cerdos fueron seropositivos para los virus de la influenza C, pero solo se encontraron infecciones esporádicas causadas por los virus de la influenza humana B.²⁸ En Japón, un estudio similar encontró anticuerpos contra los virus de tipo C en el 19% de los cerdos.⁸

Los virus de la influenza porcina normalmente se introducen a una piara a través de un animal infectado, y pueden sobrevivir en unos pocos animales portadores hasta cuatro meses.^{3,4,16,94} En una piara recién infectada, hasta el 100% de los animales pueden enfermarse, pero la mayoría se recupera en un lapso de tiempo entre 3 y 7 días si no hay infecciones bacterianas secundarias u otras complicaciones.^{2-4,147} En los casos sin complicaciones, el índice de mortalidad varía de menos de 1% a 4%.^{1,3,4}

Una vez que el virus se ha introducido, normalmente persiste en el rebaño.^{1,2,16,94} Con frecuencia se observan brotes anuales y, en las regiones templadas se producen principalmente durante los meses más fríos.^{1,2,4,16,94} Muchas de las infecciones ocurridas en las piaras infectadas en forma endémica son subclínicas; los signos típicos de la influenza aparecen en solo el 25% al 30% de los cerdos.^{2,16,94} Los anticuerpos maternos disminuyen la gravedad de la enfermedad en cerdos jóvenes.² Los virus pueden también infectar a la piara, con signos clínicos escasos o ausentes.^{1,2,16,94}

Las epidemias de influenza pueden producirse si un virus infecta a una población sin inmunidad al virus, o si la infección se ve exacerbada por otros factores como mal manejo, estrés y las infecciones secundarias o el clima frío.^{1,16} En su forma epidémica, el virus se propaga rápidamente en cerdos de todas las edades.¹⁴⁷ En la epizootia de 1918, millones de cerdos desarrollaron influenza y miles de infecciones fueron mortales.¹

Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El virus H1N1 que está circulando en humanos parece causar enfermedades leves en los cerdos.^{103,107,108,345} Se han reportado índices de morbilidad menores al 1% y hasta del 90%, pero la mortalidad ha sido escasa o nula.^{102-104,107,108,111-116,252,321} Los estudios experimentales apoyan esta posición; no se han reportado muertes entre los cerdos infectados experimentalmente.^{310,323,346}

El efecto principal en los pavos puede ser una caída de la postura de huevos. En una parvada de pavos en Chile, el índice de morbilidad fue de 61%, pero no se observaron muertes.¹¹⁷ La producción de huevos de esta parvada bajó de 70% a 31%. De manera similar, la producción de huevos bajó aproximadamente el 80% en las parvadas de pavos afectadas en Canadá.¹¹⁸ Si bien hubo un leve aumento en la mortalidad de la parvada en el último caso, este hecho pudo no haber estado relacionado a una infección por H1N1.³⁶² Se reportaron caída en la postura de huevos y ninguna muerte en una parvada de pavos en los EE.UU.¹²⁵

Pocos gatos, hurones domésticos y perros se han infectado naturalmente por el nuevo virus H1N1.^{119-124,127-129} Varios hurones se recuperaron, pero uno murió.^{119,120,122} Dos gatos infectados murieron, otro desarrolló una enfermedad grave con disnea, pero se recuperó con atención médica, y algunos gatos aparentemente tuvieron casos más leves.^{121,123,129} Un perro infectado en los EE.UU. se enfermó de neumonía y requirió hospitalización y cuidados paliativos, pero se recuperó.¹²⁸ Estudios experimentales realizados en ratones, hurones y primates sugieren que este virus podría causar una patología pulmonar severa y/o signos clínicos más graves que los virus humanos estacionales H1N1 o que la enfermedad podría durar más tiempo.^{262,310,322}

Influenza equina

En el caso de los caballos, los brotes de influenza no son tan estacionales como lo son en los cerdos y humanos.²⁵ La mayoría de los brotes están asociados con las ventas, las carreras y otros eventos en donde se congregan los caballos.^{3,25} El contacto estrecho con otros caballos, el hacinamiento y el transporte son los factores típicos de riesgo para contraer la enfermedad.¹⁷⁰ Pueden observarse epidemias generalizadas con índices de morbilidad de entre el 60 y 90% o mayores en poblaciones que no recibieron tratamiento previo.^{1,25,253,330} En 1987, una epidemia de influenza equina en India

afectó a más de 27.000 animales y mató a cientos.²⁵ En las poblaciones que se han expuesto con anterioridad, se observan casos principalmente en los animales jóvenes y recién introducidos.^{1,25}

A menos que haya complicaciones, los caballos adultos sanos normalmente se recuperan en 1 a 3 semanas, si bien la tos puede persistir.^{1,25,168,253} Los virus H3N8 normalmente causan enfermedades más graves que los virus H7N7.^{1,25} Son raras las muertes en los caballos adultos y éstas normalmente son el resultado de infecciones bacterianas secundarias.^{1,25,168,330} Se han reportado tasas de mortalidad más altas en potros, animales con una salud precaria, burros y cebras.^{25,168,330} En el caso de los caballos, los índices de desobstrucción traqueal pueden retrasarse hasta un mes después de la infección.²⁵

Los virus de la influenza aviar rara vez se han observado en caballos. En 1989, una nueva cepa de influenza equina [A/eq/Jilin/89 (H3N8)] causó una epidemia grave en caballos chinos.^{25,170} El índice de morbilidad fue al menos del 80% y el de mortalidad entre el 20 y el 35%.^{25,170} El virus pareció ser un virus de la influenza aviar. Un virus relacionado provocó influenza en algunos cientos de caballos, al año siguiente, pero no hubo muertes. El virus tipo aviar continuó circulando en caballos por al menos cinco años más sin provocar nuevos casos mortales.

Influenza canina

La influenza canina H3N8 se reportó por primera vez en los galgos de carrera y, en principio, pareció estar confinada a esta raza.^{177,213} A pesar de que esta enfermedad se observó por primera vez en 2004, hay nueva evidencia que sugiere que el virus H3N8 puede haber estado circulando en las poblaciones de galgos de EE.UU. desde 1999.^{28,180,363} Más recientemente, la influenza canina H2N8 se ha observado en una variedad de razas en clínicas veterinarias y refugios de animales en varios estados.^{28,30,179,181,183,213} Ahora se considera que todos los perros, independientemente de la raza o la edad, son susceptibles.^{178,179,213} Se desconoce todavía la prevalencia de esta enfermedad en los EE.UU. Un estudio sugiere que la influenza canina es poco común en Canadá, si es que existe. En la provincia de Ontario, un estudio encontró anticuerpos contra el virus H3N8 solamente en uno de los 225 perros estudiados en el 2006.³⁶⁴ Este perro era un galgo que había venido de una pista de carreras de Florida y puede haberse infectado allí. No tenía antecedentes recientes de enfermedad respiratoria.

Debido a que la mayoría de los perros no han sido expuestos al virus de la influenza canina con anterioridad, se espera que la mayoría de la población sea susceptible.^{177,178} En los criaderos de perros, el índice de infección puede alcanzar el 100%, y pueden presentarse signos clínicos en el 60 al 80% de los perros infectados.^{178,213} Se espera que la mayoría de los perros

desarrollen la forma menos grave de la enfermedad y luego se recuperen; sin embargo, puede presentarse una forma más grave de neumonía en una minoría.^{177,179,213} En los perros con enfermedad grave, se cree que el índice de mortalidad general es de 1 a 5%.^{28,173,176,179} Se ha reportado una tasa de letalidad mayor en un grupo pequeño de galgos.²¹³ En una pista de carreras de galgos de Florida, la tasa de letalidad fue del 36%.²⁸ No se esperan tasas altas de letalidad en la mayoría de las poblaciones caninas, sin embargo las enfermedades graves son más propensas a ocurrir en perros con una salud precaria o que a la vez estén expuestos concurrentemente a otros patógenos.

Se ha reportado la existencia del virus H3N2 en brotes ocurridos en tres hospitales veterinarios y en criadero de perros de Corea del Sur.¹³³ Se describieron casos en un Cocker Spaniel, un Yorkshire Terrier y dos perros Jidno raza coreana de perros de caza), y también en 13 perros de raza desconocida en un refugio de animales.¹³³ Solo uno de los cinco perros atendidos en las clínicas veterinarias sobrevivió. No se indicó la suerte de los perros del refugio de animales.

Influenza en otros mamíferos

En 1984, un virus aviar H10N4 provocó un brote en criaderos de visones de Suecia. Afectó a 33 criaderos y mató a 3.000 visones.¹ El índice de morbilidad fue casi del 100%, y el índice de mortalidad fue del 3%.⁹ En un brote causado por un virus de la influenza porcina triple recombinante H1N1 en hurones, el índice de morbilidad fue del 8% y el índice de mortalidad del 0,6%.⁹¹ En las focas, la tasa de letalidad se estimó en 20% en un brote de un virus H7N7, y 4% en un brote de un virus H4N5.¹ Se cree que las epidemias explosivas en focas están exacerbadas por las altas densidades de población y las temperaturas cálidas anormales para la estación,³²⁹ y pueden tornarse más graves si los animales están coinfectados por otros patógenos.⁹

Recursos de internet

Canadian Food Inspection Agency. H1N1 Flu Virus (Human Swine Influenza) Questions and Answers [includes biosecurity and waiting period recommendations for veterinarians examining potentially infected herds]

<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/disemala/swigri/swigrie.shtml>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Avian Influenza
<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/>

CDC. H1N1 Flu (Swine Flu)
<http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

CDC. Seasonal influenza (flu).
<http://www.cdc.gov/flu/>

Medical Microbiology

<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2006

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>

Public Health Agency of Canada (PHAC). H1N1 Flu Virus

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/index-eng.php>

PHAC. Material Safety Data Sheets

<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index-eng.php>

The Merck Manual

<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS).

<http://www.aphis.usda.gov>

USDA APHIS. Avian Influenza.

http://www.aphis.usda.gov/newsroom/hot_issues/avian_influenza/avian_influenza.shtml

USDA APHIS. Avian Influenza Portal

http://www.usda.gov/wps/portal/!ut/p/s.7_0_A/7_0_IOB?navid=AVIAN_INFLUENZA&navtype=SU

USDA APHIS. Biosecurity for the Birds

http://www.aphis.usda.gov/animal_health/birdbiosecurity/

USDA APHIS. H1N1 Flu

http://www.aphis.usda.gov/newsroom/hot_issues/h1n1/

United States Animal Health Association. Foreign Animal Diseases.

<http://www.usaha.org/Portals/6/Publications/FAD.pdf>

United States Geological Survey. National Wildlife Health Center. List of species affected by H5N1 (avian influenza)

http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp

World Health Organization

http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/

World Organization for Animal Health (OIE)

<http://www.oie.int/>

OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

OIE Terrestrial Animal Health Code

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

Referencias

1. Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization 309). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydiosis, rickettsioses and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Influenza; p. 155-72.
2. Heinen P. Swine influenza: a zoonosis. *Vet Sci Tomorrow* [serial online]. 2003 Sept 15. Available at: <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/print.html>. Accessed 26 Aug 2004.
3. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. *Veterinary virology*. San Diego, CA: Academic Press Inc.; 1987. Orthomyxoviridae; p. 473-484.
4. Kahn CM, Line S, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Swine influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/121407.htm>. Accessed 19 Jan 2007.
5. Brown IH, Harris PA, Alexander DJ. Serological studies of influenza viruses in pigs in Great Britain 1991-2. *Epidemiol Infect.* 1995;114:511-20.
6. Kimura H, Abiko C, Peng G, Muraki Y, Sugawara K, Hongo S, Kitame F, Mizuta K, Numazaki Y, Suzuki H, Nakamura K. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Res.* 1997;48:71-9.
7. Manuguerra JC, Hannoun C, Simon F, Villar E, Cabezas JA. Natural infection of dogs by influenza C virus: a serological survey in Spain. *New Microbiol.* 1993;16:367-71.
8. Yamaoka M, Hotta H, Itoh M, Homma M. Prevalence of antibody to influenza C virus among pigs in Hyogo Prefecture, Japan. *J Gen Virol.* 1991;72:711-4.
9. Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev Sci. Tech.* 2009;28(1):137-59.
10. Beard CW. Avian influenza. In: *Foreign animal diseases*. Richmond, VA: United States Animal Health Association; 1998. p. 71-80.
11. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Avian flu [Website online]. CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>. Accessed 1 Aug 2007.

12. World Health Organization [WHO]. Avian influenza (“bird flu”) fact sheet [online]. WHO; 2006 Feb. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html#humans. Accessed 1 Dec 2009.
13. Swayne DE. Avian influenza. In: Foreign animal diseases. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association; 2008. p. 137-46.
14. Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2003. Avian influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/206200.htm>. Accessed 29 Dec 2006.
15. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Highly pathogenic avian influenza. A threat to U.S. poultry [online]. USDA APHIS, VS; 2002 Feb. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/oa/pubs/avianflu.html>. * Accessed 30 Aug 2004.
16. Brown IH. (OIE/FAO/EU International Reference Laboratory for Avian Influenza). Influenza virus infections of pigs. Part 1: swine, avian & human influenza viruses [monograph online]. Available at: <http://www.pighealth.com/influenza.htm>. Accessed 31 Dec 2006.
17. Fouchier RA, Munster VJ. Epidemiology of low pathogenic avian influenza viruses in wild birds. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):49-58.
18. Alexander DY. A review of avian influenza [monograph online]. Available at: http://www.esv.unizh.ch/gent_abstracts/Alexander.html. Accessed 30 Aug 2004.
19. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2008. Avian influenza. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.03.04_AI.pdf. Accessed 31 Dec 2008.
20. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol*. 2003;84:2285-92.
21. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1084-8.
22. Dacso CC, Couch RB, Six HR, Young JF, Quarles JM, Kasel JA. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections. *J Clin Microbiol*. 1984;20:833-5.
23. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, Arden N, Belay E, Baker I, Cox NJ. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis* 2002;8:814-9.
24. Komadina N, Roque V, Thawatsupha P, Rimando-Magalong J, Waicharoen S, Bomasang E, Sawanpanyalert P, Rivera M, Iannello P, Hurt AC, Barr IG. Genetic analysis of two influenza A (H1) swine viruses isolated from humans in Thailand and the Philippines. *Virus Genes*. 2007;35:161-5.
25. Daly JM, Mumford JA. Influenza infections [online]. In: Lekeux P, editor. Equine respiratory diseases. Ithaca NY: International Veterinary Information Service 189; 2001. Available at: http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/toc.asp. Accessed 10 Jan 2006.
26. Hinshaw VS, Bean WJ, Webster RG, Rehng JE, Fiorelli P, Early G, Geraci JR, St Aubin DJ. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol*. 1984;51:863-5.
27. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437:889-93.
28. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EPJ, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina M-J, Johnson CM, Olsen CW, Cox NJ, Klimov AI, Katz JM, Donis RO. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*. 2005;310:482-5.
29. Enserink M. Flu virus jumps from horses to dogs [online]. *Science Now*. American Association for the Advancement of Science; 26 September 2005. Available at: <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2005/926/2>. Accessed 27 Sept 2005.
30. Payungporn S, Crawford PC, Kouo TS, Chen LM, Pompey J, Castleman WL, Dubovi EJ, Katz JM, Donis RO. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):902-8.
31. Chatterjee R. Portrait of a killer [online]. *ScienceNOW Daily News*. American Association for the Advancement of Science; 17 Jan 2007. Available at: <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2007/117/2>. Accessed 19 Jan 2007.
32. Daly JM, Blunden AS, Macrae S, Miller J, Bowman SJ, Kolodziejek J, Nowotny N, Smith KC. Transmission of equine influenza virus to English foxhounds. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):461-4.
33. Abbott, A. Human fatality adds fresh impetus to fight against bird flu. *Nature* 2003;423:5.
34. Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, Zhang L, Liu Z, Webster RG, Yu K. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:10452-7.

35. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SAG, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, van Doornum GJJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus ADME. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1356–61.
36. Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, Lim W, Webster RG, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5760-7.
37. ProMed Mail. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human (124): H9N2 China (HK). Dec 24, 2009. Archive Number 20091224.4328. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 28 Dec 2009.
38. Malik Peiris JS. Avian influenza viruses in humans. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):161-74.
39. Brooks WA, Alamgir AS, Sultana R, Islam MS, Rahman M, Fry AM, Shu B, Lindstrom S, Nahar K, Goswami D, Haider MS, Nahar S, Butler E, Hancock K, Donis RO, Davis CT, Zaman RU, Luby SP, Uyeki TM, Rahman M. Avian influenza virus A (H5N1), detected through routine surveillance, in child, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1311-3.
40. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):279-90.
41. Vong S, Ly S, Van Kerkhove MD, Achenbach J, Holl D, Buchy P, Sorn S, Seng H, Uyeki TM, Sok T, Katz JM. Risk factors associated with subclinical human infection with avian influenza A (H5N1) virus-- Cambodia, 2006. *J Infect Dis*. 2009;199(12):1744-52.
42. Eagles D, Siregar ES, Dung DH, Weaver J, Wong F, Daniels P. H5N1 highly pathogenic avian influenza in Southeast Asia. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):341-8.
43. World Health Organization [WHO]. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO [online]. WHO;11 Dec 2009. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_12_11/en/index.html. Accessed 15 Dec 2009.
44. Amonsin A, Songserm T, Chutinimitkul S, Jam-On R, Sae-Heng N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Genetic analysis of influenza A virus (H5N1) derived from domestic cat and dog in Thailand. *Arch Virol*. 2007;152:1925-33.
45. Enserink M, Kaiser J. Avian flu finds new mammal hosts. *Science*. 2004;305:1385.
46. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theamboonlers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2189-91.
47. Klopffleisch R, Wolf PU, Uhl W, Gerst S, Harder T, Starick E, Vahlenkamp TW, Mettenleiter TC, Teifke JP. Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds. *Vet Pathol*. 2007;44:261-8.
48. Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:681-3.
49. Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Chutinimitkul S, Thanawongnuwech R, Poovorawan Y. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1744-7.
50. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S, Nanthapornphiphat K, Ratanamungklanon S, Tunak E, Songserm T, Vivatthanavanich V, Lekdumrongsak T, Kesdangsakonwut S, Tunhikorn S, Poovorawan Y. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:699-701.
51. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. List of species affected by H5N1 (avian influenza) [online]. USGS; 2007 Jun. Available at: http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp. Accessed 15 Dec 2009.
52. World Health Organization [WHO] Avian influenza – H5N1 infection found in a stone marten in Germany [online]. WHO; 2006 March. Available at: http://www.who.int/csr/don/2006_03_09a/en/index.html. Accessed 8 Jan 2006.
53. Yingst SL, Saad MD, Felt SA. Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1295-7.
54. Desvaux S, Marx N, Ong S, Gaidet N, Hunt M, Manuguerra JC, Sorn S, Peiris M, Van der Werf S, Reynes JM. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) outbreak in captive wild birds and cats, Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(3):475-8.

55. Qi X, Li X, Rider P, Fan W, Gu H, Xu L, Yang Y, Lu S, Wang H, Liu F. Molecular characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from raccoon dogs in China. *PLoS One*. 2009;4(3):e4682.
56. Takano R, Nidom CA, Kiso M, Muramoto Y, Yamada S, Shinya K, Sakai-Tagawa Y, Kawaoka Y. A comparison of the pathogenicity of avian and swine H5N1 influenza viruses in Indonesia. *Arch Virol*. 2009;154(4):677-81.
57. Zhou J, Sun W, Wang J, Guo J, Yin W, Wu N, Li L, Yan Y, Liao M, Huang Y, Luo K, Jiang X, Chen H. Characterization of the H5N1 highly pathogenic avian influenza virus derived from wild pikas in China. *J Virol*. 2009;83(17):8957-64.
58. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol*. 2005;79:10821-5.
59. Butler D. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it? *Nature*. 2006;439:773.
60. Isoda N, Sakoda Y, Kishida N, Bai GR, Matsuda K, Umemura T, Kida H. Pathogenicity of a highly pathogenic avian influenza virus, A/chicken/Yamaguchi/7/04 (H5N1) in different species of birds and mammals. *Arch Virol*. 2006;151:1267-79.
61. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, Yen HL, Guan Y, Peiris M, Nguyen TD, Hanh TH, Puthavathana P, Long HT, Buranathai C, Lim W, Webster RG, Hoffmann E. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol*. 2005;79:2191-8.
62. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, Ellis TM, Dyrting KC, Krauss S, Zhang LJ, Webster RG, Shortridge KF. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8950-5.
63. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004;306:241.
64. Perkins LE, Swayne DE. Comparative susceptibility of selected avian and mammalian species to a Hong Kong-origin H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):956-67.
65. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol*. 2006;168:176-83.
66. Lipatov AS, Kwon YK, Sarmiento LV, Lager KM, Spackman E, Suarez DL, Swayne DE. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PLoS Pathog*. 2008;4(7):e1000102.
67. Giese M, Harder TC, Teifke JP, Klopfleisch R, Breithaupt A, Mettenleiter TC, Vahlenkamp TW. Experimental infection and natural contact exposure of dogs with avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008;14:308-10.
68. Maas R, Tacken M, Ruuls L, Koch G, van Rooij E, Stockhofe-Zurwieden N. Avian influenza (H5N1) susceptibility and receptors in dogs. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1219-21.
69. Reperant LA, van-Amerongen G, van-de-Bildt MW, Rimmelzwaan GF, Dobson AP, Osterhaus AD, Kuiken T. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) infection in red foxes fed infected bird carcasses. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1835-41.
70. Kalthoff D, Hoffmann B, Harder T, Durban M, Beer M. Experimental infection of cattle with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1132-4.
71. Ellis TM, Bousfield RB, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, Sturm-Ramirez K, Webster RG, Guan Y, Malik Peiris JS. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathol*. 2004;33:492-505.
72. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang XW, Zhang XL, Zhao D, Wang G, Feng Y, Ma J, Liu W, Wang J, Gao GF. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*. 2005;309:1206.
73. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Rehg JE, Poon L, Guan Y, Peiris M, Webster RG. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol*. 2004;78:4892-901.
74. Cong YL, Pu J, Liu QF, Wang S, Zhang GZ, Zhang XL, Fan WX, Brown EG, Liu JH. Antigenic and genetic characterization of H9N2 swine influenza viruses in China. *J Gen Virol*. 2007;88:2035-41.
75. Monne I, Cattoli G, Mazzacan E, Amarin NM, Al Maaitah HM, Al-Natour MQ, Capua I. Genetic comparison of H9N2 AI viruses isolated in Jordan in 2003. *Avian Dis*. 2007;51:451-4.
76. Banet-Noach C, Perk S, Simanov L, Grebenyuk N, Rozenblut E, Pokamunski S, Pirak M, Tendler Y, Panshin A. H9N2 influenza viruses from Israeli poultry: a five-year outbreak. *Avian Dis*. 2007;51:290-6.

77. Naeem K, Siddique N, Ayaz M, Jalalee MA. Avian influenza in Pakistan: outbreaks of low- and high-pathogenicity avian influenza in Pakistan during 2003-2006. *Avian Dis.* 2007;51:189-93.
78. Ge FF, Zhou JP, Liu J, Wang J, Zhang WY, Sheng LP, Xu F, Ju HB, Sun QY, Liu PH. Genetic evolution of H9 subtype influenza viruses from live poultry markets in Shanghai, China. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3294-300.
79. Zhang P, Tang Y, Liu X, Liu W, Zhang X, Liu H, Peng D, Gao S, Wu Y, Zhang L, Lu S, Liu X. A novel genotype H9N2 influenza virus possessing human H5N1 internal genomes has been circulating in poultry in eastern China since 1998. *J Virol.* 2009;83(17):8428-38.
80. Wang M, Fu CX, Zheng BJ. Antibodies against H5 and H9 avian influenza among poultry workers in China. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2583-4.
81. Jia N, de Vlas SJ, Liu YX, Zhang JS, Zhan L, Dang RL, Ma YH, Wang XJ, Liu T, Yang GP, Wen QL, Richardus JH, Lu S, Cao WC. Serological reports of human infections of H7 and H9 avian influenza viruses in northern China. *J Clin Virol.* 2009;44(3):225-9.
82. Patriarca PA, Kendal AP, Zakowski PC, Cox NJ, Trautman MS, Cherry JD, Auerbach DM, McCusker J, Belliveau RR, Kappus KD. Lack of significant person-to-person spread of swine influenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child. *Am J Epidemiol.* 1984;119:152-8.
83. Wentworth DE, Thompson BL, Xu X, Regnery HL, Cooley AJ, McGregor MW, Cox NJ, Hinshaw VS. An influenza A (H1N1) virus, closely related to swine influenza virus, responsible for a fatal case of human influenza. *J Virol.* 1994;68(4):2051-8.
84. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2616-25.
85. Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Bestebroer TM, van Loon AM, Claas ECJ, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Antigenic and genetic characterization of swine influenza A (H1N1) viruses isolated from pneumonia patients in The Netherlands. *Virology.* 2001;282:301-6.
86. Adiego Sancho B, Omeñaca Terés M, Martínez Cuenca S, Rodrigo Val P, Sánchez Villanueva P, Casas I, Pozo F, Pérez Breña P. Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill.* 2009;14(7). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19120>. Accessed 1 May 2009.
87. Van Reeth K, Nicoll A. A human case of swine influenza virus infection in Europe--implications for human health and research. *Euro Surveill.* 2009;14(7). pii: 19124.
88. Rota PA, Rocha EP, Harmon MW, Hinshaw VS, Sheerar MG, Kawaoka Y, Cox NJ, Smith TF. Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *J Clin Microbiol.* 1989;27(6):1413-6.
89. Olsen CW, Karasin AI, Carman S, Li Y, Bastien N, Ojkic D, Alves D, Charbonneau G, Henning BM, Low DE, Burton L, Broukhanski G. Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1132-5.
90. Robinson JL, Lee BE, Patel J, Bastien N, Grimsrud K, Seal RF, King R, Marshall F, Li Y. Swine influenza (H3N2) infection in a child and possible community transmission, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1865-70.
91. Patterson AR, Cooper VL, Yoon KJ, Janke BH, Gauger PC. Naturally occurring influenza infection in a ferret (*Mustela putorius furo*) colony. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21(4):527-30.
92. Schnirring L. (Center for Infectious Disease Research and Policy 95. University of Minnesota). South Dakota reports swine flu case. CIDRAP; 2009 Jan 14. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/general/news/jan1509swine-ms.html>. Accessed 19 Jan 2009.
93. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. H1N1 flu (swine flu). CDC; 2009 Apr. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/>. Accessed 29 Apr 2009.
94. Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol.* 2000;74(1-2):29-46.
95. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” - worldwide. Apr 27, 2009. Archive Number 20090427.1583. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 27 Apr 2009.
96. World Health Organization [WHO]. Swine influenza [online]. Update 4. WHO; Apr 2009. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html. Accessed 29 Apr 2009.
97. Swine Influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(15):400-2.

98. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghvani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009;459(7250):1122-5.
99. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197-201.
100. Promed Mail. Influenza A (H1N1): animal health(04), infected swine, Canada. May 2, 2009. Archive Number 20090502.1653. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 3 May 2009.
101. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (13): USA swine, conf. Oct 20, 2009. Archive Number 20091020.3600. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
102. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (17): Japan (OS) swine, OIE. Oct 22, 2009. Archive Number 20091022.3635. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
103. Promed Mail. PRO/AH/EDR> PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (19): Iceland swine, OIE. October 28, 2009. Archive Number 20091028.3737. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
104. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (10): Ireland. Oct 2, 2009. Archive Number 20091002.3427. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
105. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (05): Austr., swine. Aug 26, 2009. Archive Number 20090826.2999. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
106. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (08): Singapore, swine. Sept 4, 2009. Archive Number 20090904.3114. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
107. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (09): UK (NI) swine, OIE. Sept. 18, 2009. Archive Number 20090918.3280. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
108. Promed Mail. PRO/AH> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (06): Canada, swine Aug 28, 2009. Archive Number 20090828.3027. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
109. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (11): Norway. Oct 19, 2009. Archive Number 20091019.3589. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
110. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (24): USA, OIE. Nov 7, 2009. Archive Number 20091107.3857. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
111. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (23): Taiwan, OIE. Nov 6, 2009. Archive Number 20091106.3840. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
112. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (09): Indonesia, swine. Nov 27, 2009. Archive Number 20091127.4071. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
113. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (31): Finland, swine, OIE. Dec 1, 2009. Archive Number 20091201.4106. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Dec 2009.
114. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (35): Italy, swine, OIE. Dec 5, 2009. Archive Number 20091205.4144. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 11 Dec 2009.
115. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (38): Mexico, swine, OIE. Dec 11, 2009. Archive Number 20091211.4214. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Dec 2009.
116. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (39): Germany, swine, OIE. Dec 11, 2009. Archive Number 20091211.4220. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Dec 2009.
117. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (04): Chile, avian, OIE. Aug 23, 2009. Archive Number 20090823.2978. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
118. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (16): Canada (ON) avian. Oct 22, 2009. Archive Number 20091022.3629. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
119. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (15): USA (OR) ferret. Oct 21, 2009. Archive Number 20091021.3618. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
120. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (20): USA (NE) ferret. Nov 1, 2009. Archive Number 20091101.3777. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
121. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (21): USA (IA) feline. Nov 5, 2009. Archive Number 20091105.3816. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.

122. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (26): USA (OR), ferret. Nov 14, 2009. Archive Number 20091114.3936. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
123. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (28): USA (UT, OR) feline. Nov 21, 2009. Archive Number 20091121.4008. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
124. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (30): China, canine. Nov 28, 2009. Archive Number 20091128.4079. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
125. World Organization for Animal Health [OIE]. Weekly disease information. 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus, United States of America. OIE; Nov 30, 2009. Available at: http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reportid=8709. Accessed Dec 2, 2009.
126. United States Department of Agriculture [USDA]. 2009 pandemic H1N1 influenza presumptive and confirmed results. November 30, 2009. USDA; 2009 Nov. Available at: http://www.usda.gov/documents/FINAL_RESULTS_2009_PANDEMIC_H1N1_INFLUENZA_CHT.pdf. Accessed 2 Dec 2009.
127. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (36): USA (CO). Dec 9, 2009. Archive Number 20091209.4192. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 11 Dec 2009.
128. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (40): USA (NY) canine. Dec 22, 2009. Archive Number 20091222.4305. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 22 Dec 2009.
129. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (37): USA (OR, CA) feline. Dec 11, 2009. Archive Number 20091211.4213. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Dec 2009.
130. International Committee on Taxonomy of Viruses 133. Universal virus database, version 3. 00.046. Orthomyxoviridae [online]. ICTV; 2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdb>. Accessed 15 Dec 2009.
131. Couch RB. Orthomyxoviruses [monograph online]. In: Baron S, editor. Medical microbiology. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/>. Accessed 29 Dec 2006.
132. Leschnik M, Weikel J, Möstl K, Revilla-Fernández S, Wodak E, Bagó Z, Vanek E, Benetka V, Hess M, Thalhammer JG. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg Infect Dis* [serial online]. 2007;13: 243-7.
133. Song D, Kang B, Lee C, Jung K, Ha G, Kang D, Park S, Park B, Oh J. Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:741-6.
134. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JS, Chen H, Webster RG, Guan Y. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 16936-41.
135. Guan Y, Smith GJ, Webby R, Webster RG. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):39-47.
136. Brown JD, Stallknecht DE, Beck JR, Suarez DL, Swayne DE. Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1663-70.
137. Nagy A, Machova J, Hornickova J, Tomci M, Nagl I, Horyna B, Holko I. Highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 in mute swans in the Czech Republic. *Vet Microbiol*. 2007;120:9-16.
138. Promed Mail. Avian influenza, ostriches - South Africa. Aug 7, 2004. Archive Number 20040807.2176. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
139. Promed Mail. Avian influenza, ostriches – South Africa (H5N2)(03): OIE. July 18, 2006. Archive Number 20060718.1970. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
140. Manvell RJ, English C, Jorgensen PH, Brown IH. Pathogenesis of H7 influenza A viruses isolated from ostriches in the homologous host infected experimentally. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1150-3.
141. Kaleta EF, Honicke A. A retrospective description of a highly pathogenic avian influenza A virus (H7N1/Carduelis/Germany/72) in a free-living siskin (*Carduelis spinus* Linnaeus, 1758) and its accidental transmission to yellow canaries (*Serinus canaria* Linnaeus, 1758). *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2005;112:17-9.
142. Perkins LE., Swayne DE. Varied pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 avian influenza virus in four passerine species and budgerigars. *Vet. Pathol*. 2003;40:14-24.
143. Hesterberg U, Harris K, Stroud D, Guberti V, Busani L, Pittman M, Piazza V, Cook A, Brown I. Avian influenza surveillance in wild birds in the European Union in 2006. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3(1):1-14.
144. Gagnon CA, Spearman G, Hamel A. Characterization of a Canadian mink H3N2 influenza A virus isolate genetically related to triple reassortant swine influenza virus. *J Clin Microbiol* 2009,47(3):796-799.

145. Lopez JW, Woods GT. Response of calves to exposure with swine influenza virus. *Am J Vet Res.* 1987;48(8):1264-8.
146. Butterfield WK, Campbell CH, Webster RG, Shortridge KF. Identification of a swine influenza virus (Hsw1N1) isolated from a duck in Hong Kong. *J Infect Dis.* 1978;138(5):686-9.
147. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris;OIE; 2008. Swine influenza. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.08.08_SWINE_INFLUENZA.pdf. Accessed 7 Jan2008.
148. Ma W, Vincent AL, Lager KM, Janke BH, Henry SC, Rowland RR, Hesse RA, Richt JA. Identification and characterization of a highly virulent triple reassortant H1N1 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes.* 2009 Oct 28. [Epub ahead of print]
149. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol.* 2009;137:51-9.
150. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Gramer MR, Richt JA, Janke BH. Characterization of a newly emerged genetic cluster of H1N1 and H1N2 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes.* 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
151. Janke, BH. Relative prevalence of reassortants and subtypes. In: *Proceedings of the Twelfth Annual Swine Disease Conference for Swine Practitioners*; 2004 Nov 11-12; Ames, IA.
152. Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol.* 2006;44:1123-6.
153. Yu H, Zhang GH, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liao M, Tong GZ. Isolation and genetic analysis of human origin H1N1 and H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356:91-6.
154. Karasin AI, Schutten MM, Cooper LA, Smith CB, Subbarao K, Anderson GA, Carman S, Olsen CW. Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1977-1999: evidence for wholly human and reassortant virus genotypes. *Virus Res.* 2000;68:71-85.
155. Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, Swenson SL, Erickson G, Rossow K, Liu L, Yoon KJ, Krauss S, Webster RG. Emergence of H3N2 reassortant influenza A viruses in North American pigs. *Vet Microbiol.* 2000;74(1-2):47-58.
156. Poljak Z, Friendship RM, Carman S, McNab WB, Dewey CE. Investigation of exposure to swine influenza viruses in Ontario (Canada) finisher herds in 2004 and 2005. *Prev Vet Med.* 2008; 83:24-40.
157. Yu H, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liu HL, Li GX, Tong GZ. Genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in China from 1970 to 2006. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):1067-75.
158. Xu C, Zhu Q, Yang H, Zhang X, Qiao C, Chen Y, Xin X, Chen H. Two genotypes of H1N2 swine influenza viruses appeared among pigs in China. *J Clin Virol.* 2009;46: 192-5.
159. Zell R, Bergmann S, Krumbholz A, Wutzler P, Dürrwald R. Ongoing evolution of swine influenza viruses: a novel reassortant. *Arch Virol.* 2008;153:2085-92.
160. Zell R, Motzke S, Krumbholz A, Wutzler P, Herwig V, Dürrwald R. Novel reassortant of swine influenza H1N2 virus in Germany. *J Gen Virol.* 2008;89:271-6.
161. Lekcharoensuk P, Lager KM, Vemulapalli R, Woodruff M, Vincent AL, Richt JA. Novel swine influenza virus subtype H3N1, United States. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:787-94.
162. Ma W, Gramer M, Rossow K, Yoon KJ. Isolation and genetic characterization of new reassortant H3N1 swine influenza virus from pigs in the midwestern United States. *J Virol.* 2006;80:5092-6.
163. Shin JY, Song MS, Lee EH, Lee YM, Kim SY, Kim HK, Choi JK, Kim CJ, Webby RJ, Choi YK. Isolation and characterization of novel H3N1 swine influenza viruses from pigs with respiratory diseases in Korea. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3923-7.
164. Moreno A, Barbieri I, Sozzi E, Luppi A, Lelli D, Lombardi G, Zanoni MG, Cordioli P. Novel swine influenza virus subtype H3N1 in Italy. *Vet Microbiol.* 2009;138(3-4):361-7.
165. Ma W, Vincent AL, Gramer MR, Brockwell CB, Lager KM, Janke BH, Gauger PC, Patnayak DP, Webby RJ, Richt JA. Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20949-54.
166. Lee JH, Pascua PN, Song MS, Baek YH, Kim CJ, Choi HW, Sung MH, Webby RJ, Webster RG, Poo H, Choi YK. Isolation and genetic characterization of H5N2 influenza viruses from pigs in Korea. *J Virol.* 2009;83(9):4205-15.
167. World Health Organization [WHO]. Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks. WHO; 28 Aug 2009. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html. Accessed 11 Nov 2009.

168. Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Equine influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/121303.htm>. Accessed 19 Dec 2009.
169. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2008. Equine influenza. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.05.07_EQ_INF.pdf. Accessed 31 Dec 2008.
170. Rooney, JR. Equine pathology. Ames, IA: Iowa State University Press; 1996. Influenza; p. 36-38.
171. Martella V, Elia G, Decaro N, Di Trani L, Lorusso E, Campolo M, Desario C, Parisi A, Cavaliere N, Buonavoglia C. An outbreak of equine influenza virus in vaccinated horses in Italy is due to an H3N8 strain closely related to recent North American representatives of the Florida sub-lineage. *Vet Microbiol.* 2007;121:56-63.
172. Bryant NA, Rash AS, Russell CA, Ross J, Cooke A, Bowman S, MacRae S, Lewis NS, Paillot R, Zanoni R, Meier H, Griffiths LA, Daly JM, Tiwari A, Chambers TM, Newton JR, Elton DM. Antigenic and genetic variations in European and North American equine influenza virus strains (H3N8) isolated from 2006 to 2007. *Vet Microbiol.* 2009;138(1-2):41-52.
173. Yoon KJ, Cooper VL, Schwartz KJ, Harmon KM, Kim WI, Janke BH, Strohbehn J, Butts D, Troutman J. Influenza virus infection in racing greyhounds. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1974-6.
174. Yamanaka T, Nemoto M, Tsujimura K, Kondo T, Matsumura T. Interspecies transmission of equine influenza virus (H3N8) to dogs by close contact with experimentally infected horses. *Vet Microbiol.* 2009;139(3-4):351-5.
175. Tu J, Zhou H, Jiang T, Li C, Zhang A, Guo X, Zou W, Chen H, Jin M. Isolation and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from pigs in China. *Arch Virol.* 2009;154:887-890
176. American Veterinary Medical Association. Canine influenza virus emerges in Florida [online]. *J Am Vet Med Assoc News Express.* Sept. 22, 2005. Available at: <http://www.avma.org/onlnews/javma/oct05/x051015b.asp>. Accessed 27 Sept 2005.
177. Carey S. UF researchers: equine influenza virus likely cause of Jacksonville greyhound deaths [online]. News Releases, University of Florida College of Veterinary Medicine. Available at: http://www.vetmed.ufl.edu/pr/nw_story/greyhds.htm.* Accessed 27 Sept 2005.
178. Cornell University College of Veterinary Medicine. Canine influenza virus detected [online]. Animal Health Diagnostic Center Announcements. Sept 21, 2005. Available at <http://www.diaglab.vet.cornell.edu/issues/civ-dect.asp>.* Accessed 27 Sept 2005.
179. Lamb S, McElroy T. Bronson alerts public to newly emerging canine flu. Florida Department of Agriculture and Consumer Services; 2005 Sept. Available at: <http://doacs.state.fl.us/press/2005/09202005.html>. Accessed 27 Sept 2005.
180. Promed Mail. Influenza, canine-USA (Florida). June 20, 2006. Archive Number 20060620.1703. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
181. Promed Mail. Influenza, canine-USA (multistate). March 25, 2006. Archive Number 20060325.0921. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
182. Promed Mail. Influenza, canine-USA (multistate). October 2, 2005. Archive Number 20051002.2883. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 3 Oct 2005.
183. Promed Mail. Influenza, canine-USA (Wyoming). May 3, 2006. Archive Number 20060503.1279. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
184. Song D, Lee C, Kang B, Jung K, Oh T, Kim H, Park B, Oh J. Experimental infection of dogs with avian-origin canine influenza A virus (H3N2). *Emerg Infect Dis.* 2009;15:56-8.
185. Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Ferrets: Influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/170303.htm>. Accessed 19 Dec 2009.
186. Michigan Department of Agriculture, Animal Industry Division. Ferret health advisory sheet. 2 p. Available at: http://www.michigan.gov/documents/MDA_FerretHealthAdvisorySheet_31881_7.pdf.* Accessed 20 Aug 2004.
187. Randolph RW. Medical and surgical care of the pet ferret: Influenza. In: Kirk RW, editor. *Current veterinary therapy X*. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 775.
188. Sweet C, Smith H. Pathogenicity of influenza virus. *Microbiol Rev.* 1980;44: 303-30.
189. Hall JS, Bentler KT, Landolt G, Elmore SA, Minnis RB, Campbell TA, Barras SC, Root JJ, Pilon J, Pabilonia K, Driscoll C, Slate D, Sullivan H, McLean RG. Influenza infection in wild raccoons. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1842-8.

190. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(RR-10):1-42. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>. Accessed 29 Dec 2006.
191. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Influenza. Information for health care professionals [Website online]. CDC; 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/background.htm>. Accessed 1 Aug 2007.
192. Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Influenza virus. Office of Laboratory Security; 2001 Sept. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>. Accessed 24 Aug 2004.
193. ProMed Mail. PRO/AH/EDR> Avian influenza (32): Japan, raccoons, serology. Apr. 9, 2004. Archive Number 20090409.1368. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 8 Dec 2009.
194. Gillim-Ross L, Santos C, Chen Z, Aspelund A, Yang CF, Ye D, Jin H, Kemble G, Subbarao K. Avian influenza H6 viruses productively infect and cause illness in mice and ferrets. *J Virol*. 2008;82:10854-63.
195. Beare, A. S., and R. G. Webster. 1991. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol*. 1991;119:37-42.
196. Belser JA, Lu X, Maines TR, Smith C, Li Y, Donis RO, Katz JM, Tumpey TM. Pathogenesis of avian influenza (H7) virus infection in mice and ferrets: enhanced virulence of Eurasian H7N7 viruses isolated from humans. *J Virol*. 2007;81(20):11139-47.
197. Jakeman KJ, Tisdale M, Russell S, Leone A, Sweet C. Efficacy of 2'-deoxy-2'-fluororibosides against influenza A and B viruses in ferrets. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1864-7.
198. Chi XS., Bolar TV, Zhao P, Rappaport R, Cheng SM. Co-circulation and evolution of two lineages of influenza B viruses in Europe and Israel in the 2001-2002 season. *J. Clin. Microbiol*. 2003;41:5770-3.
199. Chi XS, Hu A, Bolar TV, Al-Rimawi W, Zhao P, Tam JS, Rappaport R, Cheng SM. Detection and characterization of new influenza B virus variants in 2002. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2345-9.
200. Matsuzaki Y, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Katsushima N, Mizuta K, Nishimura H. Genetic diversity of influenza B virus: the frequent reassortment and cocirculation of the genetically distinct reassortant viruses in a community. *J. Med. Virol*. 2004;74:132-40.
- 201 Greenbaum E, Morag A, Zakay-Rones Z. Isolation of influenza C virus during an outbreak of influenza A and B viruses. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1441-2.
202. Matsuzaki Y, Abiko C, Mizuta K, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Suzuki H, Mikawa M, Shimada S, Sato K, Kuzuya M, Takao S, Wakatsuki K, Itagaki T, Hongo S, Nishimura H. A nationwide epidemic of influenza C virus in Japan in 2004. *J Clin Microbiol*. 2007;45:783-8.
- 203 Matsuzaki Y, Mizuta K, Sugawara K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nishimura H. Frequent reassortment among influenza C viruses. *J. Virol*. 2003;77: 871-81.
204. Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nakamura K. Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *J Clin Microbiol*. 2002;40:422-9.
205. Córdova-Villalobos JA, Sarti E, Arzoz-Padrés J, Manuell-Lee G, Méndez JR, Kuri-Morales P. The influenza A(H1N1) epidemic in Mexico. Lessons learned. *Health Res Policy Syst*. 2009;7:21.
206. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 73. WHO; 1 Nov 2009. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_11_06/en/index.html. Accessed 11 Nov 2009.
207. Gilbert M, Xiao X, Domenech J, Lubroth J, Martin V, Slingenbergh J. Anatidae migration in the western Palearctic and spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1650-6.
208. Lei F, Tang S, Zhao D, Zhang X, Kou Z, Li Y, Zhang Z, Yin Z, Chen S, Li S, Zhang D, Yan B, Li T. Characterization of H5N1 influenza viruses isolated from migratory birds in Qinghai province of China in 2006. *Avian Dis*. 2007;51:568-72.
209. Dusek RJ, Bortner JB, DeLiberto TJ, Hoskins J, Franson JC, Bales BD, Yparraguirre D, Swafford SR, Ip HS. Surveillance for high pathogenicity avian influenza virus in wild birds in the Pacific Flyway of the United States, 2006-2007. *Avian Dis*. 2009;53(2):222-30.
210. Langstaff IG, McKenzie JS, Stanislawek WL, Reed CE, Poland R, Cork SC. Surveillance for highly pathogenic avian influenza in migratory shorebirds at the terminus of the East Asian-Australasian Flyway. *N Z Vet J*. 2009;57(3):160-5.
211. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res*. 2007;38(2):243-60.
212. World Organization for Animal Health [OIE]. World Animal Health Information Database (WAHID) Interface. OIE; 2008. Equine influenza. Available at: http://www.oie.int/wahis/public.php?page=disease_status_lists. Accessed 8 Jan 2008.

213. Dubovi EJ, Njaa BL. Canine influenza. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38:827-35, viii.
214. Smith KC, Daly JM, Blunden AS, Laurence CJ. Canine influenza virus. *Vet Rec.* 2005;157:599.
215. Newton R, Cooke A, Elton D, Bryant N, Rash A, Bowman S, Blunden T, Miller J, Hammond TA, Camm I, Day M. Canine influenza virus: cross-species transmission from horses. *Vet Rec.* 2007;161:142-3.
216. De Benedictis P, Beato MS, Capua I. Inactivation of avian influenza viruses by chemical agents and physical conditions: a review. *Zoonoses Public Health.* 2007;54:51-68.
217. Brown JD, Swayne DE, Cooper RJ, Burns RE, Stallknecht DE. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Dis.* 2007;51:285-9.
218. Antarasena C, Sirimujalin R, Prommuang P, Blacksell SD, Promkuntod N, Prommuang P. Tissue tropism of a Thailand strain of high-pathogenicity avian influenza virus (H5N1) in tissues of naturally infected native chickens (*Gallus gallus*), Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) and ducks (*Anas* spp.). *Avian Pathol.* 2006;35:250-3.
219. Sturm-Ramirez KM, Hulse-Post DJ, Govorkova EA, Humberd J, Seiler P, Puthavathana P, Buranathai C, Nguyen TD, Chaisingh A, Long HT, Naipospos TS, Chen H, Ellis TM, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *J Virol.* 2005;79:11269-79.
220. Moses HE, Brandley CA, Jones EE. The isolation and identification of fowl plague virus. *Am J Vet Res.* 1948;9:314-28.
221. Cappucci DT, Johnson DC, Brugh M, Smith TM, Jackson CF, Pearson JE, Senne DA. Isolation of avian influenza virus (subtype H5N2) from chicken eggs during a natural outbreak. *Avian Dis.* 1985; 29:1195-1200.
222. Spickler AR, Trampel DW, Roth JA. The onset of virus shedding and clinical signs in chickens infected with high-pathogenicity and low-pathogenicity avian influenza viruses. *Avian Pathol.* 2008;37:555-77.
223. Weber TP, Stilianakis NI. Ecologic immunology of avian influenza (H5N1) in migratory birds. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1139-43.
224. Siengsanjan J, Chaichoune K, Phonaknguen R, Sariya L, Prompiram P, Kocharin W, Tangsudjai S, Suwanpukdee S, Wiriyarat W, Pattanarangsarn R, Robertson I, Blacksell SD, Ratanakorn P. Comparison of outbreaks of H5N1 highly pathogenic avian influenza in wild birds and poultry in Thailand. *J Wildl Dis.* 2009;45(3):740-7.
225. Gaidet N, Cattoli G, Hammoumi S, Newman SH, Hagemeyer W, Takekawa JY, Cappelle J, Dodman T, Joannis T, Gil P, Monne I, Fusaro A, Capua I, Manu S, Micheloni P, Ottosson U, Mshelbwala JH, Lubroth J, Domenech J, Monicat F. Evidence of infection by H5N2 highly pathogenic avian influenza viruses in healthy wild waterfowl. *PLoS Pathog.* 2008;4(8):e1000127.
226. Stallknecht DE, Brown JD. Tenacity of avian influenza viruses. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):59-67.
227. Lu H, Castro AE, Pennick K, Liu J, Yang Q, Dunn P, Weinstock D, Henzler D. Survival of avian influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments. *Avian Dis.* 2003;47(3 Suppl):1015-21.
228. Haas B, Ahl R, Böhm R, Strauch D. Inactivation of viruses in liquid manure. *Rev Sci Tech.* 1995;14(2):435-45.
229. Lipatov AS, Kwon YK, Pantin-Jackwood MJ, Swayne DE. Pathogenesis of H5N1 influenza virus infections in mice and ferret models differs according to respiratory tract or digestive system exposure. *J Infect Dis.* 2009;199(5):717-25.
230. ProMed Mail. PRO/AH/EDR. Avian influenza, human - Thailand (06). Sept. 9, 2004. Archive Number 20040909.2513. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 8 Dec 2009.
231. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005, 352:686-91.
232. Aamir UB, Naem K, Ahmed Z, Obert CA, Franks J, Krauss S, Seiler P, Webster RG. Zoonotic potential of highly pathogenic avian H7N3 influenza viruses from Pakistan. *Virology.* 2009;390(2):212-20.
233. Belser JA, Wadford DA, Xu J, Katz JM, Tumpey TM. Ocular infection of mice with influenza A (H7) viruses: a site of primary replication and spread to the respiratory tract. *J Virol.* 2009;83(14):7075-84.
234. Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J, Korteweg C, Ye J, Lau LT, Lu J, Gao Z, Zhang B, McNutt MA, Lu M, Anderson VM, Gong E, Yu AC, Lipkin WI. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet.* 2007;370:1137-45.
235. Wan H, Perez DR. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses. *Virology.* 2006;346:278-86.

236. Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, Sangma C, Suzuki Y, Ungchusak K, Louisirothanakul S, Lerdsamran H, Pooruk P, Thitithanyanont A, Pittayawonganon C, Guo CT, Hiramatsu H, Jampangern W, Chunsutthiwat S, Puthavathana P. An avian influenza H5N1 virus that binds to human-type receptor. *J Virol*. 2007;81:9950-9955.
237. Vana G, Westover KM. Origin of the 1918 Spanish influenza virus: a comparative genomic analysis. *Mol Phylogenet Evol*. 2008;47:1100-10.
238. Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med*. 1936;63:669-684.
239. Kanegae Y, Sugita S, Shortridge KF, Yoshioka Y, Nerome K. Origin and evolutionary pathways of the H1 hemagglutinin gene of avian, swine and human influenza viruses: cocirculation of two distinct lineages of swine virus. *Arch Virol*. 1994;134(1-2):17-28.
240. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Alavanja MC, Lynch CF. Evidence for avian influenza A infections among Iowa's agricultural workers. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008;2:61-9.
241. Gill JS, Webby R, Gilchrist MJ, Gray GC. Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1284-6.
242. Kayali G, Ortiz EJ, Chorazy ML, Gray GC. Evidence of previous avian influenza infection among US turkey workers. *Zoonoses Public Health*. 2009 Apr 8. [Epub ahead of print]
243. Ortiz EJ, Kochel TJ, Capuano AW, Setterquist SF, Gray GC: Avian influenza and poultry workers, Peru, 2006. *Influenza Other Respir Viruses*. 2007;1:65-9.
244. Top FH Jr, Russell PK Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). IV. Summary and speculation. *J Infect Dis*. 1977;136 Suppl:S376-80.
245. Hinshaw VS, Webster RG, Bean WJ, Downie J, Senne DA. Swine influenza-like viruses in turkeys: potential source of virus for humans? *Science*. 1983;220(4593):206-8.
246. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, Capuano AW, Donham KJ, Thacker EL, Merchant JA, Gray GC. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis*. 2006;42:14-20.
247. Ayora-Talavera G, Cadavieco-Burgos JM, Canul-Armas AB. Serologic evidence of human and swine influenza in Mayan persons. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):158-61.
248. Woods GT, Schnurrenberger PR, Martin RJ, Tompkins WA. Swine influenza virus in swine and man in Illinois. *J Occup Med*. 1981;23(4):263-7.
249. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Questions and answers. 2009 H1N1 flu ("swine flu"). CDC; 2009 Nov. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/>. Accessed 17 Nov 2009.
250. World Health Organization [WHO]. What is phase 6? WHO; 11 June 2009. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/levels_pandemic_alert/en/index.html. Accessed 18 Sept 2009.
251. Canadian Food Inspection Agency. 251. Pandemic H1N1 flu virus: questions and answers. CFIA; 1 Oct 2009. Available at: <http://www.inspection.gc.ca/english/animadisemala/swigri/queste.shtml>. Accessed 17 Nov 2009.
252. Promed Mail. PRO/AH> Influenza A (H1N1): animal health (09), swine, Canada. May 13, 2009. Archive Number 20090513.1790. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
253. Ardans AA. Equine influenza. In: Hirsch DC, Zee YC, editors. *Veterinary microbiology*. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 398-399.
254. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC briefing on public health investigation of human cases of swine influenza. CDC; 28 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 29 Apr 2009.
255. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.
256. Calvo C, García-García ML, Centeno M, Pérez-Breña P, Casas I. Influenza C virus infection in children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(10):1621-2.
257. Gouarin S, Vabret A, Dina J, Petitjean J, Brouard J, Cuviron-Nimal D, Freymuth F. Study of influenza C virus infection in France. *J Med Virol*. 2008;80(8):1441-6.
258. Ramos AP, Herrera BA, Ramírez OV, Valdés CS, Hernández AG, Gonzalez G, Báez GG. Detection of influenza C during an outbreak at an internal school, using a molecular tool; Havana, Cuba, September 2006. *Int J Infect Dis*. 2008;12(6):e129-30.
259. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, Kitaoka S, Mizuta K, Nishimura H. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis*. 2006;193:1229-35.

260. World Health Organization [WHO]. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. WHO; 16 Oct 2009. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html. Accessed 11 Nov 2009.
261. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting. CDC; 14 Oct 2009. Available at: http://www.cdc.gov/swineflu/guidelines_infection_control.htm. Accessed 16 Nov 2009.
262. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Vijver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*. 2009;325(5939):481-3.
263. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim CDC guidance for nonpharmaceutical community mitigation in response to human infections with swine influenza (H1N1) virus. CDC; 26 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/mitigation.htm>. Accessed 27 Apr 2009.
264. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (72): pneumonia. Oct 17, 2009. Archive Number 20091017.3577. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
265. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (61): FLAARDS. Oct 1, 2009. Archive Number 20091001.3419. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
266. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (60): bacterial coinfection. Sept 30, 2009. Archive Number 20090930.3410. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
267. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (69): case management. Oct 13, 2009. Archive Number 20091013.3534. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
268. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (86): India (MH). Nov 3, 2009. Archive Number 20091103.3796. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
269. Baker M, Kelly H, Wilson N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. *Euro Surveill*. 2009;14(42). pii: 19370.
270. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451-8.
271. Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, Hien NT, Mai le Q, Taylor WR, Wertheim H, Farrar J, Khang DD, Horby P. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1639-46.
272. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (79): responses in children. Oct 30, 2009. Archive Number 20091030.3757. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
273. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (127): France, UK. Dec 10, 2009. Archive Number 20091210.4208. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 11 Dec 2009.
274. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. CDC; 13 May 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
275. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009-10 influenza season. CDC; 29 Sept 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm. Accessed 19 Nov 2009.
276. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of swine influenza A (H1N1) cases. CDC; 26 Apr 2009. Available at: http://www.cdc.gov/swineflu/casedef_swineflu.htm.* Accessed 27 Apr 2009.
277. National Institute of Allergy and Infectious Diseases 279, National Institutes of Health 279. Flu drugs [online]. NIAID, NIH; 2003 Feb. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/fludrugs.htm>.* Accessed 11 Nov 2006.
278. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (78): USA oseltamivir resist. Oct 30, 2009. Archive Number 20091030.3753. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
279. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (71): case counts. Oct 17, 2009. Archive Number 20091017.3568. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.

280. World Health Organization [WHO]. Antiviral drugs and pandemic (H1N1) 2009. WHO; 6 Oct 2009. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html. Accessed 11 Nov 2009.
281. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Quick facts for clinicians on antiviral treatments for 2009 H1N1. CDC; 4 Nov 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/antivirals/facts_clinicians.htm. Accessed 11 Nov 2009.
282. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, Lee V, Samaan G, Harun S, Soni E, Septiawati C, Setiawati T, Sariwati E, Wandra T. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet*. 2008;372:744–9.
283. Normile D, Enserink M. With change in the seasons, bird flu returns. *Science*. 2007;315:448.
284. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for facemask and respirator use to reduce 2009 influenza A (H1N1) virus transmission. CDC; 24 Sept 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/masks.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
285. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC media availability on human swine influenza cases. CDC; 26 Apr 2009, 3 p.m. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 27 Apr 2009.
286. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. H1N1 clinicians questions and answers. CDC; 23 Oct 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm. Accessed 11 Nov 2009.
287. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts. CDC; 17 Nov 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed 17 Nov 2009.
288. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim CDC guidance for public gatherings in response to human infections with novel influenza A (H1N1). CDC; 23 Sept 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/public_gathering_s.htm. Accessed 11 Nov 2009.
289. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for facemask and respirator use in certain community settings where swine influenza A (H1N1) virus transmission has been detected. CDC; 27 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/masks.htm>. Accessed 27 Apr 2009.
290. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. CDC recommendations for the amount of time persons with influenza-like illness should be away from others. CDC; 23 Oct 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/exclusion.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
291. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance for swine influenza A (H1N1): Taking care of a sick person in your home. CDC; 23 Oct 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance_homecare.htm. Accessed 17 Nov 2009.
292. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Frequently asked questions. Swine and human cases of swine influenza A (H1N1) [online]. USDA APHIS, VS; 2009 Apr. Available at: http://www.usda.gov/wps/portal/!ut/p/ s.7_0_A/7_0_1_OB?contentidonly=true&contentid=2009/04/0131.xml. Accessed 27 Apr 2009.
293. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC media availability on human swine influenza cases. CDC; 27 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 29 Apr 2009.
294. United States Food and Drug Administration 296. FDA approves first U.S. vaccine for humans against the avian influenza virus H5N1. Press release P07-68. FDA; 2007 Apr. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01611.html>. * Accessed 31 Jul 2007.
295. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. Wildlife health bulletin #05-03 [online]. USGS; 2005 Aug. Available at: http://www.nwhc.usgs.gov/publications/wildlife_health_bulletins/WHB_05_03.jsp. Accessed 25 Jan 2007.
296. United States Department of Health and Human Services [USDHHS]. Interim public health guidance for the use of facemasks and respirators in non-occupational community settings during an influenza pandemic. USDHHS; 2007 May. Available at: <http://www.pandemicflu.gov/plan/community/maskguidancecommunity.html>. * Accessed 2 Aug 2007.
297. United States Department of Health and Human Services [USDHHS]. Pandemic flu mitigation. USDHHS; 2007 Feb. Available at: <http://www.pandemicflu.gov/plan/community/mitigation.html>. * Accessed 31 Jul 2007.
298. O'Callaghan RJ, Gohd RS, Labat DD. Human antibody to influenza C virus: Its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun*. 1980;30:500-5.
299. Homma M, Ohyama S, Katagiri S. Age distribution of the antibody to type C influenza virus. *Microbiol Immunol*. 1982;27:639-42.

300. Nishimura H, Sugawara K, Kitame F, Nakamura K, Sasaki H. Prevalence of the antibody to influenza C virus in a northern Luzon Highland village, Philippines. *Microbiol Immunol.* 1987;31:1137-43.
301. Manuguerra JC, Hannoun C, Aymard M. Influenza C virus infection in France. *J Infect.* 1992;24:91-9.
302. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (2). Apr 27, 2009. Archive Number 20090427.1586. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 27 Apr 2009.
303. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (5). Apr 28, 2009. Archive Number 20090428.1609. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 29 Apr 2009.
304. Promed Mail. Influenza A (H1N1): - worldwide (06): case counts. May 2, 2009. Archive Number 20090502.1654. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 3 May 2009.
305. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 76. WHO; 27 Nov 2009. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html. Accessed 30 Nov 2009.
306. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (62): Taiwan hosp cases. Oct 1, 2009. Archive Number 20091001.3421. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
307. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (88): PAHO update Nov 4, 2009. Archive Number 20091104.3813. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
308. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 70. WHO; 11 Oct 2009. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html. Accessed 11 Nov 2009.
309. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):521-4.
310. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460(7258):1021-5.
311. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, Taylor W, Hoang PV, Vuong CD, Nguyen HL, Nguyen HH, Nguyen TQ, Nguyen TV, Van TD, Ngoc BT, Bui TN, Nguyen BG, Nguyen LT, Luong ST, Phan PH, Pham HV, Nguyen T, Fox A, Nguyen CV, Do HQ, Crusat M, Farrar J, Nguyen HT, de Jong MD, Horby P. Influenza A H5N1 clade 2.3.4 virus with a different antiviral susceptibility profile replaced clade 1 virus in humans in northern Vietnam. *PLoS One.* 2008;3(10):e3339.
312. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soerose S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008;358:261-73.
313. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, Yuen KY, Guan Y. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet.* 2004;363:617-9.
314. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon M, Donatelli I. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005;192:1318-22.
315. Panigrahy B, Senne DA, Pedersen JC. Avian influenza virus subtypes inside and outside the live bird markets, 1993-2000: a spatial and temporal relationship. *Avian Dis.* 2002;46:298-307.
316. Capua I, Mutinelli F, Terregino C, Cattoli G, Manvell RJ, Burlini F. Highly pathogenic avian influenza (H7N1) in ostriches farmed in Italy. *Vet Rec.* 2000;146:356.
317. Boon AC, Sandbulte MR, Seiler P, Webby RJ, Songserm T, Guan Y, Webster RG. Role of terrestrial wild birds in ecology of influenza A virus (H5N1). *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1720-4.
318. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: influenza A-Tern South Africa: 1961. *J Hyg (London).* 1966;64:309-320.
319. Teifke JP, Klopffleisch R, Globig A, Starick E, Hoffmann B, Wolf PU, Beer M, Mettenleiter TC, Harder TC. Pathology of natural infections by H5N1 highly pathogenic avian influenza virus in mute (*Cygnus olor*) and whooper (*Cygnus cygnus*) swans. *Vet Pathol.* 2007;44:137-43.
320. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (07): Chile, avian. 29-AUG-2009. Archive Number 20090829.3036. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
321. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza A (H1N1): animal health (07), swine, Canada, OIE. May 6, 2009. Archive Number 20090506.1691. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.

322. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*. 2009;325(5939):484-7.
323. Lange E, Kalthoff D, Blohm U, Teifke JP, Breithaupt A, Maresch C, Starick E, Fereidouini S, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Beer M, Vahlenkamp TW. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 9):2119-23.
324. Marois P, Boudreault A, DiFranco E, Pavilanis V. Response of ferrets and monkeys to intranasal infection with human, equine and avian influenza viruses. *Can J Comp Med*. 1971;35(1):71-6.
325. Memoli MJ, Tumpey TM, Jagger BW, Dugan VG, Sheng ZM, Qi L, Kash JC, Taubenberger JK. An early 'classical' swine H1N1 influenza virus shows similar pathogenicity to the 1918 pandemic virus in ferrets and mice. *Virology*. 2009;393(2):338-45.
326. Song H, Wan H, Araya Y, Perez DR. Partial direct contact transmission in ferrets of a mallard H7N3 influenza virus with typical avian-like receptor specificity. *Virol J*. 2009;14(6):126.
327. Toms GL, Sweet C, Smith H. Behaviour in ferrets of swine influenza virus isolated from man. *Lancet*. 1977;1(8002):68-71.
328. Blanc A, Ruchansky D, Clara M, Achaval F, Le Bas A, Arbiza J. Serologic evidence of influenza A and B viruses in South American fur seals (*Arctocephalus australis*). *J Wildl Dis*. 2009;45(2):519-21.
329. Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Marine mammals: Influenza virus. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/170811.htm>. Accessed 19 Dec 2009.
330. Patterson-Kane JC, Carrick JB, Axon JE, Wilkie I, Begg AP. The pathology of bronchointerstitial pneumonia in young foals associated with the first outbreak of equine influenza in Australia. *Equine Vet J*. 2008;40(3):199-203.
331. Lee CW, Swayne DE, Linares JA, Senne DA, Suarez DL. H5N2 avian influenza outbreak in Texas in 2004: the first highly pathogenic strain in the United States in 20 years? *J Virol*. 2005;79:11412-21.
332. Johnson DC, Maxfield BG. An occurrence of avian influenza virus infection in laying chickens. *Avian Dis*. 1976;20:422-4.
333. Alexander DJ, Stuart JC. Isolation of an influenza A virus from domestic fowl in Great Britain. *Vet Rec*. 1982;111:416.
334. Bean WJ, Kawaoka Y, Wood JM, Pearson JE, Webster RG. Characterization of virulent and avirulent A/chicken/Pennsylvania/83 influenza A viruses: potential role of defective interfering RNAs in nature. *J Virol*. 1985;54:151-60.
335. Hooper PT, Russell GW, Selleck PW, Stanislawek WL. Observations on the relationship in chickens between the virulence of some avian influenza viruses and their pathogenicity for various organs. *Avian Dis*. 1995;39:458-64.
336. Ziegler AF, Davison S, Acland H, Eckroade RJ. Characteristics of H7N2 (nonpathogenic) avian influenza virus infections in commercial layers, in Pennsylvania, 1997-98. *Avian Dis*. 1999;43:142-9.
337. Kinde H, Read DH, Daft BM, Hammarlund M, Moore J, Uzal F, Mukai J, Woolcock P. The occurrence of avian influenza A subtype H6N2 in commercial layer flocks in Southern California (2000-02): clinicopathologic findings. *Avian Dis*. 2003;47:1214-18.
338. Mutinelli F, Capua I, Terregino C, Cattoli G. 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 Dis*. 2003;47:844-8.
339. Nili H, Asasi K. Avian influenza (H9N2) outbreak in Iran. *Avian Dis*. 2003;47:828-31.
340. Bowes VA, Ritchie SJ, Byrne S, Sojony K, Bidulka JJ, Robinson JH. Virus characterization, clinical presentation, and pathology associated with H7N3 avian influenza in British Columbia broiler breeder chickens in 2004. *Avian Dis*. 2004;48:928-934.
341. Lu H, Castro AE. Evaluation of the infectivity, length of infection, and immune response of a low-pathogenicity H7N2 avian influenza virus in specific-pathogen-free chickens. *Avian Dis*. 2004;48:263-70.
342. Swayne DE, Pantin-Jackwood M. Pathogenicity of avian influenza viruses in poultry. *Dev Biol (Basel)*. 2006;124:61-7.
343. Yamamoto Y, Nakamura K, Kitagawa K, Ikenaga N, Yamada M, Mase M, Narita M. Severe nonpurulent encephalitis with mortality and feather lesions in call ducks (*Anas platyrhynchos* var. *domestica*) inoculated intravenously with H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *Avian Dis*. 2007;51:52-7.
344. Kalthoff D, Breithaupt A, Teifke JP, Globig A, Harder T, Mettenleiter TC, Beer M. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in experimentally infected adult mute swans. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1267-70.

345. Associated Press. Canada: 1st pigs found with new swine flu virus. New York Times; 2 May 2009. Available at: http://www.nytimes.com/aponline/2009/05/02/world/AP-CN-Canada-Swine-Flu.* Accessed 4 May 2009.
346. Brookes SM, Irvine RM, Nunez A, Clifford D, Essen S, Brown IH, Van Reeth K, Kuntz-Simon G, Loeffen W, Foni E, Larsen L, Matrosovich M, Bublot M, Maldonado J, Beer M, Cattoli G. Influenza A (H1N1) infection in pigs. *Vet Rec.* 2009;164(24):760-1.
347. Elbers AR, Kamps B, Koch G. Performance of gross lesions at postmortem for the detection of outbreaks during the avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003. *Avian Pathol.* 2004;33:418-422.
348. Ogawa S, Yamamoto Y, Yamada M, Mase M, Nakamura K. Pathology of whooper swans (*Cygnus cygnus*) infected with H5N1 avian influenza virus in Akita, Japan, in 2008. *J Vet Med Sci.* 2009;71(10):1377-80.
349. Suarez DL, Das A, Ellis E. Review of rapid molecular diagnostic tools for avian influenza virus. *Avian Dis.* 2007;51:201-8.
350. Cornell University College of Veterinary Medicine. Canine influenza virus. Appropriate samples for detection [online]. Animal Health Diagnostic Center – Emerging Issues. Available at: <http://www.diaglab.vet.cornell.edu/issues/civ.asp#samp>. Accessed 8 Jan 2006.
351. Yamanaka T, Tsujimura K, Kondo T, Hobo S, Matsumura T. Efficacy of oseltamivir phosphate to horses inoculated with equine influenza A virus. *J Vet Med Sci.* 2006;68:923-8.
352. Schering-Plough. Canine influenza vaccine, H3N8. Schering-Plough; 2009. Available at: http://www.intervetusa.com/products/canine-influenza-h3n8/ProductDetails_130_121109.aspx. Accessed 15 Dec 2009.
353. Capua I, Marangon S. Control of avian influenza in poultry. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1319-24.
354. Suarez DL. Overview of avian influenza DIVA test strategies. *Biologicals.* 2005;33:221-6.
355. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:18141-6.
356. Capua I, Marangon S. Vaccination policy applied to the control of avian influenza in Italy. *Dev Biol (Basel).* 2003;114:213-9.
357. Lee CW, Senne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. *J Virol.* 2004;78:8372-81.
358. Promed Mail. Avian influenza – Eurasia: wild birds, fish feed. Dec 28, 2005. Archive Number 20051228.3700. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
359. Promed Mail. Avian influenza, poultry vs migratory birds. May 12, 2006. Archive Number 20060512.1350. Available at: <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
360. Pork magazine [online]. NPB advises producers to protect herds. 24 Apr 2009. Available at: http://www.porkmag.com/swineflu.asp?ts=sfa&pgID=675&ed_id=7423. Accessed 27 Apr 2009.
361. Marschall J, Schulz B, Harder Priv-Doz TC, Vahlenkamp Priv-Doz TW, Huebner J, Huisinga E, Hartmann K. Prevalence of influenza A H5N1 virus in cats from areas with occurrence of highly pathogenic avian influenza in birds. *J Feline Med Surg.* 2008;10:355-8.
362. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (18): Canada (ON) avian, OIE. Oct 27, 2009. Archive Number 20091027.3719. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
363. Sliwa J (American Society for Microbiology [ASM]). Canine influenza was around as early as 1999. Press Release, International Conference on Emerging Infectious Diseases; 2008 Mar 16-19; Atlanta, GA. Available at: http://www.asm.org/Media/index.asp?bid=57269.* Accessed 13 Jan 2009.
364. Kruth SA, Carman S, Weese JS. Seroprevalence of antibodies to canine influenza virus in dogs in Ontario. *Can Vet J.* 2008;49:800-2.
365. Hanson BA, Stallknecht DE, Swayne DE, Lewis LA, Senne DA. Avian influenza viruses in Minnesota ducks during 1998–2000. *Avian Dis.* 2003;47(3 Suppl):867-71.
366. Smallman-Raynor M, Cliff AD. Avian influenza A (H5N1) age distribution in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007 13:510-2.
367. Kim JK, Negovetich NJ, Forrest HL, Webster RG. Ducks: the "Trojan horses" of H5N1 influenza. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3(4):121-8.
368. Arikawa J, Yamane N, Totsukawa K, Ishida N. The follow-up study of swine and Hong Kong influenza virus infection among Japanese hogs. *Tohoku J Exp Med.* 1982;136(4):353-8.
369. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim biosafety guidance for all individuals handling clinical specimens or isolates containing 2009-H1N1 Influenza A virus (novel H1N1), including vaccine strains. CDC; 15 Aug 2009. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm. Accessed 16 Nov 2009.

370. Kawaoka Y, Bordwell E, Webster RG. Intestinal replication of influenza A viruses in two mammalian species. *Arch Virol.* 1987;93:303–8.
371. United States Department of Agriculture [USDA]. Four-pig pathogenesis study with the 2009 A/H1N1 influenza virus. USDA; 2009 Oct. Available at: <http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/project2.pdf>. Accessed 22 Nov 2009.
372. United States Department of Agriculture [USDA]. Thirty-pig pathogenesis study with 2009 A/H1N1 influenza virus isolates from California and Mexico. USDA; 2009 Oct. Available at: <http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/project3.pdf>. Accessed 22 Nov 2009.
373. Canadian Food Inspection Agency 251. H1N1 flu virus - advice for veterinarians and swine producers. CFIA; 17 Jul 2009. Available at: <http://www.inspection.gc.ca/english/anim/disemala/swigri/swigrifse.shtml>. Accessed 17 Nov 2009.
374. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (07), update, pandemic 5. Apr 29, 2009. Archive Number 20090429.1622. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Apr 2009.
375. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu”: animal health. Apr 28, 2009. Archive Number 20090428.1604. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 29 Apr 2009.
376. Sreta D, Kedkovid R, Tuamsang S, Kitikoon P, Thanawongnuwech R. Pathogenesis of swine influenza virus (Thai isolates) in weanling pigs: an experimental trial. *Virology*. 2009;6(1):34.
377. Khan SI, Akbar SM, Hossain ST, Mahtab MA. Swine influenza (H1N1) pandemic: developing countries' perspective. *Rural Remote Health.* 2009;9(3):1262.

*Link disfuncional desde 2009