

Influenza aviar

Peste aviar, gripe aviar

Última actualización: Noviembre de 2015

Actualizaciones menores: Febrero de 2016

Importancia

Los virus de la influenza aviar son virus sumamente contagiosos y extremadamente variables dispersos entre la población de aves. Se cree que las aves silvestres en hábitats acuáticos son sus hospedadores reservorios, pero las aves domesticadas y otras aves también pueden infectarse.¹⁻⁹ La mayoría de los virus no causan más que un cuadro clínico leve en las aves, y se denominan virus de influenza aviar poco patógenos (LPAI, por sus siglas en inglés). Los virus de influenza aviar altamente patógenos (HPAI, por sus siglas en inglés) pueden desarrollarse a partir de algunos virus de influenza aviar poco patógenos (LPAI), por lo general mientras se encuentran circulando entre las bandadas de aves.¹⁰ Los virus de la HPAI pueden matar entre el 90 al 100 % de la bandada, y causar epidemias que podrían llegar a propagarse rápidamente, asolar la industria avícola y producir graves restricciones al comercio internacional.^{2,11,12} En las aves, la presencia de virus de LPAI capaces de convertirse en virus de HPAI también puede afectar el comercio internacional.¹¹

Los virus de influenza aviar pueden llegar a afectar a los mamíferos, incluidos los seres humanos, por lo general después de un contacto cercano con aves infectadas. Aunque las infecciones en las personas suelen limitarse a conjuntivitis y leve infección respiratoria, algunos virus pueden causar un proceso patológico grave. En particular, los virus HPAI H5N1 de cepa asiática han provocado infecciones raras pero potencialmente mortales que alcanzan ya la cifra de 850 casos confirmados por el laboratorio desde 1997,¹³ y virus de LPAI H7N9 han provocado más de 600 infecciones graves en humanos en China desde el 2013.¹⁴⁻¹⁶ Los virus de la influenza aviar también pueden infectar a otras especies de mamíferos, y a veces llegar a producir una infección grave o mortal.^{12,17-43} En muy pocos casos, los virus de la influenza aviar pueden adaptarse a fin de poder circular entre las especies mamíferas. Durante el siglo pasado, estos virus causaron o contribuyeron al menos a tres pandemias, contribuyeron a la diversidad de virus de influenza porcina en los cerdos y produjeron uno de los dos virus de gripe canina que ahora circulan entre la población de perros.^{1,44-57}

Etiología

La influenza aviar se produce como resultado de virus que pertenecen a la especie *influenzavirus A*, género *influenzavirus A* y familia *Orthomyxoviridae*. Estos virus también se denominan "virus de gripe tipo A". Los virus de gripe tipo A se clasifican en subtipos en base a dos proteínas superficiales, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Un virus con HA de tipo 1 y NA de tipo 2, por ejemplo, pertenecería al subtipo H1N2. Se han identificado al menos 16 hemaglutininas (H1 a H16) y nueve neuraminidasas (N1 a N9) en virus aviares; se han identificado además dos tipos adicionales de HA y NA hasta la fecha solamente en murciélagos.^{2,6,12,58-60} Algunas hemaglutininas, como H14 y H15, parecen ser poco comunes, o tal vez se preservan solo en especies silvestres o lugares donde no suelen tomarse muestras.⁷

Los virus de influenza aviar se clasifican en virus de influenza aviar poca patógena (o baja patogenicidad) o virus de influenza aviar altamente patógena (alta patogenicidad). Un virus se define como de HPAI o de LPAI por su capacidad de producir una infección grave en pollos jóvenes inoculados por vía intravenosa en el laboratorio, o por poseer ciertas características genéticas que se han asociado con un alto índice de virulencia en virus de HPAI (es decir, la secuencia en el punto de escisión).^{2,58} Los virus de HPAI suelen provocar infecciones graves en las bandadas de pollos y pavos, mientras que las infecciones de LPAI suelen ser mucho más leves entre todas las especies de aves. Salvo en raras excepciones, los virus de HPAI encontrados en la naturaleza contienen la hemaglutinina H5 o H7.^{10,61-63} Dos excepciones han sido los virus de tipo H10 que técnicamente caerían dentro de la definición de HPAI si se inyectaran directamente en el torrente sanguíneo de los pollos, pero que causaron solo un leve proceso infeccioso en las aves que quedaron infectadas por vía respiratoria (intranasal).⁶² Otro virus de tipo H10 también se correspondía con la definición de HPAI; sin embargo, este virus afectaba los riñones y presentaba una alta tasa de mortalidad en pollos jóvenes inoculados por vía intranasal.⁶⁴ En el laboratorio, la inserción de secuencias genéticas de virus de HPAI en virus que no eran de tipo H7 ni H5 ha producido algunos virus patogénicos solo después de la



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,

inoculación intravenosa, además de otros virus (que contenían H2, H4, H8 o H14) altamente virulentos después de la inoculación intravenosa e intranasal.⁶⁵ Recientemente, se aisló un virus H4N2 con una firma genética característica de los virus de HPAI en una bandada de codornices infectadas naturalmente.⁶⁶ Este era un virus de LPAI, con una baja virulencia cuando se inoculaba en pollos..

En algunos casos raros, un virus de tipo H5 o H7 tiene una firma genética que lo clasifica como un virus de HPAI, pero solo causa un leve proceso infeccioso en las aves.^{67,68} Estos virus podrían haberse aislado cuando estaban evolucionando para hacerse más virulentos. Su presencia incita las mismas respuestas regulatorias que los virus de HPAI plenamente virulentos.

Variaciones antigénicas mayores (*antigenic shift*) y menores (*antigenic drift*) en virus de influenza tipo A

El HA viral, y en menor medida el NA, son objetivos mayores de la respuesta inmunitaria, y por lo general existe poca protección cruzada o ninguna entre los distintos tipos de HA o NA.⁶⁹⁻⁷⁸ Los virus de influenza de tipo A son sumamente diversos, y dos virus que comparten un subtipo podrían tener un parentesco muy distante. La alta variabilidad es el resultado de dos procesos: la mutación y la reagrupación genética. Las mutaciones provocan cambios graduales en las proteínas de HA y NA del virus, un proceso denominado "variaciones antigénicas menores".⁷⁹ Una vez que estas proteínas llegan a cambiar lo suficiente, las respuestas inmunitarias en contra de la HA y NA anterior pueden ya no proteger.

La reagrupación genética puede provocar cambios más rápidos. El genoma de la gripe A consiste en ocho segmentos de genes individuales,^{76,77} y cuando dos virus distintos infectan a la misma célula, los segmentos de genes de ambos virus podrían recogerse en un solo virión nuevo. Esto puede suceder cuando dos virus de gripe se reproducen en la misma célula, ya sea que los virus estén adaptados a la misma especie hospedadora (p. ej., dos virus de influenza aviar distintos) o que provengan originalmente de dos hospedadores distintos (por ejemplo, un virus de gripe aviar y un virus de gripe porcina). Un aspecto importante de la reagrupación es que puede generar virus que contienen un HA nuevo, un NA nuevo, o ambas cosas. Estos cambios abruptos, denominados "variaciones antigénicas mayores", podrían ser suficientes para que el nuevo virus evada completamente la inmunidad existente. Después de que un subtipo se ha establecido en una especie y ha circulado durante algún tiempo, las variaciones antigénicas mayores y menores producen numerosas variantes del virus.

Linajes de virus de influenza aviar

Existen dos linajes bien establecidos de virus de influenza aviar: el euroasiático y el norteamericano.⁷ Como sugieren sus nombres, los virus del linaje euroasiático circulan mayormente entre las aves de Eurasia, y los virus

del linaje norteamericano en las Américas. El índice de reagrupación entre estos linajes parece diferir entre las distintas regiones; se han detectado muy pocos virus reagrupados en algunas áreas o poblaciones de aves silvestres. En contraste, se ha encontrado un reagrupamiento pronunciado cuando se superponen las vías migratorias, como en Alaska e Islandia.^{7,80-92} Los virus en aves silvestres (o porciones de virus) tienen más probabilidades de transferirse entre hemisferios en estas últimas regiones. Información limitada de América del Sur y Centroamérica sugiere que muchos o la mayoría de los virus en esta región están estrechamente relacionados con el linaje norteamericano, pero que cocirculan con algunos virus únicos de Suramérica (p. ej., un linaje altamente divergente identificado por primera vez en Argentina).⁹³⁻⁹⁵ Los virus de Nueva Zelanda y Australia podrían estar geográficamente aislados hasta cierto punto, aunque existen pruebas de mezclas con virus de otras áreas.⁹⁶⁻⁹⁸

Transferencia de virus de influenza entre especies

Aunque los virus de influenza A están adaptados de modo que son capaces de circular en un hospedador hospedadores en particular, en ocasiones pueden infectar a otras especies. En la mayoría de los casos, el virus no puede transmitirse eficazmente entre los miembros de esa especie, y pronto desaparece.^{1,5,12,31,45,50,79,99-105} En muy pocas ocasiones, sin embargo, el virus continúa circulando en el nuevo hospedador, ya sea "entero" o después de reagruparse con otro virus de influenza.^{45,46,50-55,57,102,106,107} Algunos virus de influenza A se han adaptado para circular entre los cerdos (virus de influenza porcina), los caballos (virus de influenza equina), humanos (virus tipo A de influenza humana) y perros (virus de influenza canina). Se cree que los ancestros de estos virus se originaron en las aves, ya sea en el pasado lejano o en épocas más recientes.^{1-5,7,50,51,108} En la "ficha técnica de Influenza" se puede encontrar información adicional acerca de la transmisión entre especies.

Especies afectadas

Aves silvestres

La amplia mayoría de los virus de LPAI se producen de forma asintomática en las aves silvestres, en particular las aves que viven en humedales y otros hábitats acuáticos, que según se cree son sus huéspedes reservorios.¹⁻⁹ Algunas especies podrían albergar los virus a largo plazo, mientras que otras podrían ser infectadas transitoriamente. Las infecciones son particularmente comunes entre los miembros del orden anseriforme (aves acuáticas, como los patos, gansos y cisnes) y dos familias del orden caradriiformes, los laridae (las gaviotas y golondrinas de mar) y escolopacidae (aves de la costa).^{1-3,5-9,46,84,89,109-113} Sin embargo, las infecciones podrían ser poco comunes en algunos miembros de estos órdenes. Dentro de los laridae, los virus suelen producirse con mayor frecuencia entre las gaviotas que entre las golondrinas de mar.⁹ La incidencia de infección entre las

aves zancudas se reporta alta en algunas áreas, pero baja en otras.^{92,97,109} Las especies acuáticas que pertenecen a otros órdenes en ocasiones tienen altas tasas de infección, y podrían también estar implicadas en la epidemiología de esta enfermedad.^{9,114,115; 116 citado en 115} Por ejemplo, las infecciones entre aves marinas parecen ser particularmente comunes entre los araos (*Uria* spp.).¹¹⁷

Los subtipos más comunes de influenza en aves silvestres podrían diferir entre especies y regiones, y pueden cambiar con el tiempo.^{7,111,112,115,117-119} Las aves migratorias, que pueden volar largas distancias, podrían intercambiarse virus con otras poblaciones en puntos de parada, escala o hibernación.⁷ La diversidad de los virus parece ser particularmente alta entre las aves caradriformes.^{7,109} Unos cuantos subtipos de influenza aviar parecen tener un rango limitado de hospedadores. Los ejemplos incluyen los virus de tipo H13 y H16, que se han encontrado mayormente en gaviotas y golondrinas de mar, y los virus de tipo H14, que se han detectado raras veces y solo en unas cuantas especies (p. ej., unos cuantos patos, patos de mar y una gaviota argéntea).^{7,80,84,112,120-126} Estos se transfieren muy raramente (o nunca) a las aves de corral.

Los virus de LPAI también pueden infectar a las aves silvestres que viven en la tierra (aves terrestres), como aves de rapiña y paseriformes, pero en condiciones ordinarias, las infecciones parecen ser poco comunes entre estas especies, y no se cree que sean reservorios importantes.^{8,9,127-136} En ocasiones se han reportado altas tasas de infección en especies individuales, y en un estudio de Vietnam, se detectaron virus con particular frecuencia en algunas aves terrestres que buscan alimento en bandadas, con una prevalencia especialmente alta entre anteojitos japoneses (*Zosterops japonicus*).^{129,135} De forma similar, en un estudio reciente de África central y occidental se detectó ARN de virus de influenza en un porcentaje inusualmente alto de aves paseriformes.¹³⁷

Los virus de HPAI no suelen encontrarse en aves silvestres, aunque pueden ser aislados transitoriamente cerca de los brotes de aves de corral.¹³¹ Las excepciones incluyen el linaje asiático del virus H5N1 y algunas de sus reagrupaciones (p. ej., el virus de tipo H5N8), que se ha encontrado reiteradamente en aves silvestres, un virus H5N3 aislado de un brote entre golondrinas de mar en la década de 1960, un virus H7N1 aislado de un lúgano silvestre enfermo, *Carduelis spinus*, y un virus H5N2 encontrado en unos cuantos patos y ocas silvestres asintomáticos en África.^{27,32,108,138-164}

Aves y mamíferos domesticos

Cuando se transfieren virus de LPAI de aves silvestres a las aves de corral, los virus podrían circular de forma ineficiente y morir; adaptarse al nuevo hospedador y continuar circulando como virus de LPAI; o, si contienen H5 o H7, podrían evolucionar en virus de HPAI.^{4,10,12} Una vez que el virus se ha adaptado a las aves de corral, rara vez se reestablece entre aves silvestres.¹⁰ Se han encontrado virus

de HPAI y de LPAI en muchas aves domesticadas, incluidas aves de corral galliformes y aves de cacería, patos, gansos, ratites, palomas y aves enjauladas; sin embargo, algunas especies parecen ser más resistentes a las infecciones o enfermedades que otras.^{2,27,72,146,147,149-151,165-190} Por ejemplo, se han reportado en ocasiones infecciones en aves psitaciformes, y las palomas parecen ser relativamente resistentes a las infecciones, en comparación con las aves de corral.

Se han detectado infecciones por virus de influenza aviar en ocasiones en numerosas especies de mamíferos. Algunas de estas especies incluyen gatos, perros, cerdos, caballos, burros, visones y otros animales mamíferos silvestres y silvestres en cautiverio.^{12,20-35,37,40,43,99,191-204} Los hurones pueden infectarse experimentalmente con muchos virus.

Linajes virales importantes y especies susceptibles

Las aves de corral pueden infectarse con muchos tipos distintos de virus de LPAI y de HPAI de múltiples subtipos, pero son tres los linajes víricos los que son de interés particular en la actualidad. Algunos de estos virus se han reportado en mamíferos.

[Rango de hospedadores del virus de influenza aviar H5N1 de linaje asiático y sus reagrupaciones, incluido el tipo H5N8](#)

El linaje A/goose/Guangdong/1996 ("linaje asiático") de los virus de HPAI de tipo H5N1 surgió por primera vez entre las aves de corral de China a finales de la década de 1990, y se ha generalizado y adquirido gran diversidad.^{12,205-211} Algunas variantes del subtipo H5N1 difieren en virulencia entre mamíferos y aves.^{150,210,212} En Asia se han reportado virus HPAI H5N2, H5N5, H5N6 y H5N8, producto de la reagrupación entre los virus H5N1 de linaje asiático con otros virus de influenza aviar, entre las aves de corral.²¹³⁻²¹⁹ Los virus de tipo H5N8 se diseminaron ampliamente entre las aves de Asia y Europa en 2014.^{158,220} Llegaron hasta Norteamérica a finales de 2014, y se han reagrupado con virus de linaje norteamericano para producir variantes únicas de otros subtipos, como H5N1 y H5N2.^{157,159-161,220-224} (A menos que se precise lo contrario, el término "virus H5N1 de linaje asiático" suele referirse a los virus originales en circulación en el hemisferio oriental, y no a los virus reagrupados de Norteamérica que contienen el linaje NA de Norteamérica.)

La interrogante de si las aves silvestres pueden mantener los virus H5 de linaje asiático por largos periodos (o indefinidamente) o se infectan repetidamente de aves de corral sigue siendo contradictorio.^{143,148,155,225-227} Sin embargo, las pruebas de que las aves silvestres pueden transferir virus HPAI H5N1 y algunos de sus virus reagrupaciones (p. ej., H5N8) a nuevas regiones geográficas parecen ya contundentes.^{138,139,157-160,220,227}

Los virus HPAI H5N1 de linaje asiático parecen tener una gama de hospedadores inusualmente amplia. Estos virus

pueden infectar a una variedad de aves silvestres que pertenecen a muchos órdenes distintos, incluidos los anseriformes y caradriiformes.^{27,32,108,143-156} Se han descrito tanto casos clínicos como infecciones asintomáticas.^{27,152,155,164,228} Estos virus también pueden infectar a muchas especies de mamíferos, y probablemente aún se desconoce su gama completa de hospedadores. Se han hallado en cerdos, gatos, perros, burros, tigres (*Panthera tigris*), leopardos (*Panthera pardus*), panteras nebulosas (*Neofelis nebulosa*), leones (*Panthera leo*), gatos dorados asiáticos (*Catopuma temminckii*), garduñas (*Mustela foina*), perros mapache (*Nyctereutes procyonoides*), civetas de la palma (*Chrotogale owstoni*), picas de meseta (*Ochotona curzoniae*) y en un visón silvestre (*Mustela vison*).^{12,17-37} También se han reportado evidencia serológica de infección o exposición en caballos y mapaches.^{20,229-231} Se han generado infecciones de tipo experimental en gatos, perros, zorros, cerdos, hurones, roedores de laboratorio, macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) y conejos.^{17,27,31,34,108,151,192,212,232-240} En los roedores, la susceptibilidad podría diferir en función de la especie. Se halló poco o ninguna evidencia de infecciones productivas en ratas negras (*Rattus rattus*) infectadas con fines experimentales, aunque sí se produjo en ellas seroconversión.²⁴¹ Aunque el ganado logró infectarse en experimentos con cepas aisladas de gatos,²⁴⁰ estudios en Egipto no permitieron detectar anticuerpos de los virus H5N1 en las reses, los búfalos, las ovejas o cabras; ello sugiere que estas especies no se infectan normalmente.²²⁹

Algunas cepas reagrupadas de H5 de linaje asiático, como el virus H5N2 recuperado de un perro enfermo en China, podrían tener la capacidad de provocar casos clínicos en los mamíferos.⁴⁰⁻⁴² Este virus H5N2 podría transmitirse de perros infectados con fines experimentales a otros perros, pollos y gatos.⁴⁰⁻⁴² Al mes de febrero de 2016 no se habían reportado casos clínicos producidos por virus H5N8 de linaje asiático en mamíferos, aunque se detectaron perros con resultado seropositivo en algunas granjas infectadas de Asia.²⁴² En experimentos iniciales en el laboratorio con hurones y ratones se reportó virulencia de baja a moderada en estas especies, lo cual sugiere que los virus H5N8 actualmente en circulación podrían ser menos patogénicos para los mamíferos que algunas cepas aisladas de H5N1.²⁴²⁻²⁴⁴ La reproducción del virus H5N8 resultó ineficaz en perros infectados para fines experimentales; estos no desarrollaron ningún síntoma clínico, mientras que los gatos mostraron mayores probabilidades de infectarse y sí manifestaron síntomas leves y pasajeros.²⁴² Las ratas negras inoculadas con un virus H5N8 no sufrieron seroconversión ni excretaron el virus.²⁴¹ Se han aislado virus de subtipo H5N6 de linaje asiático en cerdos aparentemente sanos en China.³⁹

[Rango de hospedadores del virus de influenza aviar de tipo H9N2 \(LPAI\) euroasiático](#)

Un linaje euroasiático de H9N2 (LPAI) se encuentra actualmente propagado entre las aves de corral en algunas áreas, y ha adquirido gran diversidad, con numerosos

reagrupamientos, incluidos algunos que comparten genes internos con virus de tipo H5N1.^{195,245-249} Se han detectado virus H9N2 en aves silvestres, incluidas algunas especies terrestres.²⁴⁹⁻²⁵¹

Se han encontrado virus H9N2 ocasionalmente en cerdos, y podrían a veces causar síntomas clínicos en esta especie.^{193-196,252,253} También se han detectado en visones de granja^{204,254} y perros,^{35,43} y se han hallado rastros serológicos de infección en gatos cerca de mercados de aves vivas en China,²⁵⁵ así como en macacos de circo en Bangladesh y picas de meseta en China.^{202,256} Los perros y gatos pueden llegar a infectarse experimentalmente con algunas cepas aisladas, aunque la reproducción del virus resultó limitada en algunos estudios.²⁵⁷⁻²⁵⁹ También se logró infectar a visones y picas con fines experimentales.^{202,204} Las variantes de H9N2 podrían diferir en su capacidad para reproducirse en mamíferos o producir enfermedad.^{247,248,253} En un estudio, cerdos infectados con fines experimentales excretaron dos cepas aisladas de H9N2 que se habían originado en aves de corral; sin embargo, una cepa aislada de H9N2 de aves silvestres no pareció reproducirse entre cerdos.²⁵³

[Rango de hospedadores de virus de influenza aviar H7N9 zoonóticos](#)

Un virus de LPAI H7N9, que recientemente causó serios brotes en humanos en China, circula allí entre las aves de corral.^{14,15,260-264} Este virus adquirió algunos de sus genes de virus de tipo H9N2.^{261,265} Se ha diversificado considerablemente desde su introducción, y hoy existen linajes específicos de distintas regiones.²⁶⁶

Entre las aves, se han encontrado infecciones mayormente entre las aves de corral (y en muestras ambientales de mercados de aves de corral, granjas y lugares similares), aunque este virus o sus ácidos nucleicos también fueron detectados en dos palomas, un gorrión molinero asintomático (*Passer montanus*) y aves acuáticas silvestres. No se sabe a ciencia cierta si las aves silvestres inciden de alguna forma en la propagación de este virus.^{264,267,268} Se ha logrado infectar experimentalmente a la codorniz japonesa (*Coturnix coturnix japonica*), varias especies de patos, gansos de Emden, palomas, pinzones cebrá, la isabelita del Japón (*Lonchura striata domestica*), gorriones domésticos (*Passer domesticus*), gorriones molineros, periquitos (*Melopsittacus undulatus*) y cuervos picudos (*Corvus macrorhynchos*).^{241,270-272} Las palomas y el pato de Pequín no.^{270,272} Algunas aves paseriformes y periquitos excretaron altas concentraciones en secreciones orofaríngeas en un estudio.²⁷¹ Otro grupo halló que los cuervos picudos excretaron bajas concentraciones de un virus H7N9, pero no se recuperó virus de gorriones molineros a pesar de que hubo seroconversión.²⁴¹

Para febrero de 2016, no se habían reportado casos clínicos en mamíferos, y no hay evidencia de infecciones de H7N9 entre perros callejeros que vivían cerca de mercados de aves de corral vivas.³⁵ En estudios experimentales, cepas aisladas de humanos podían lograr infectar a cerdos

miniatura, hurones, ratones de laboratorio y macacos cangrejeros.²⁷³⁻²⁷⁵ Hasta la fecha no se han reportado cerdos infectados en China,²⁶⁴ y un estudio serológico demostró poco o ninguna evidencia de exposición en esta especie.²⁷⁶ No se recuperó el virus en ratas negras infectadas con fines experimentales, a pesar de que sí se produjo seroconversión.²⁴¹

También se han identificado en China virus de LPAI de tipo H7N7 que se asemejan a estos virus H7N9 en algunos de los genes y se han identificado también en aves de corral, y podrían tener el potencial de infectar a los mamíferos.²⁶⁵

Otros virus de influenza aviar reportados en mamíferos

Las infecciones causadas por otros virus de influenza aviar se reportan de manera esporádica entre mamíferos. Además de los virus H5 de linaje asiático y H9N2 euroasiáticos, se han aislado diversos subtipos (p. ej., H4, H5N2, H6N6, H7, H10N5 y H11N2) ocasionalmente en cerdos, en especial en Asia, y se han hallado anticuerpos de los virus H3 aviarios.^{99,193-195,197-201,276,277} Aunque muchas infecciones con virus de influenza aviar son pasajeras, algunos virus de influenza porcina establecidos son de origen completamente aviar o contienen segmentos de genes de origen aviar.^{45,46,55,57,193,194,252} (La ficha técnica titulada "Influenza porcina" contiene información adicional sobre estos virus.) Un virus H3N8 estuvo afectando a los caballos durante algún tiempo, a partir de 1989, pero no persistió a largo plazo.^{278,279} Un virus de tipo H10N4 fue responsable de una epidemia en visones de granja en Europa,³¹ y se han establecido infecciones experimentales de influenza aviar H3N8, H4N6, H5N3, H7N7, H8N4 y H11N4 en esta especie.^{1,31}

Se ha logrado infectar a gatos con fines experimentales con algunos virus de LPAI (H1N9, H6N4 y H7N3) provenientes de aves acuáticas, así como un virus de HPAI H7N7 aislado de una enfermedad humana mortal.²⁸⁰⁻²⁸² Se ha reportado evidencia serológica de infección con virus H10N8 en perros,²⁸³ se aisló un virus H6N1 de un perro coinfectado con virus de moquillo canino³⁸ y se logró infectar a perros para fines experimentales con un virus de LPAI de tipo H6N1.²⁸⁴ Los conejillos de indias domesticados de Suramérica tenían anticuerpos contra virus de gripe H5.²⁸⁵

En pocos estudios se han investigado los animales silvestres; sin embargo, se encontraron anticuerpos de H4 y 10 en mapaches en los EE.UU. (además de anticuerpos contra virus H1 y H3, que también podrían originarse en los mamíferos), y anticuerpos contra virus H3N8, posiblemente de origen aviar, se reportaron en Japón.^{231,286,287} Se logró infectar a mapaches con fines experimentales con un virus H4N8 aviar,²⁸⁶ a mofetas rayadas (*Mephitis mephitis*) con virus H4N6 y H3N8 y conejos de cola de algodón con virus H4N6.^{288,289; 290 cited in 288} Se ha aislado en focas una serie de virus de influenza (H3N3, H3N8, H7N7, H4N5, H4N6 y H10N7) estrechamente relacionados con los virus aviarios.^{1,31,203,291-293} De modo similar, se han aislado virus

H1N3, H13N2 y H13N9, con suma probabilidad de origen aviar, en ballenas.^{1,31} Se han detectado además anticuerpos de varios subtipos, algunos de los cuales solo se mantienen en las aves, focas y, en algunos casos, leones marinos, morsas (*Odobenus rosmarus*) y marsopas.^{31,291,294-296}

Los ratones de laboratorio (*Mus musculus*) y los hurones sirven de modelo para las infecciones mamíferas con virus de influenza, incluidos los virus de influenza aviar.²⁹⁷⁻³⁰⁵ La mayoría de los ratones de laboratorio tienen un gen defectuoso (Mx1), el cual incrementa su susceptibilidad a los virus de influenza, en comparación con sus progenitores de tipo silvestre.³⁰⁶⁻³⁰⁸ Sin embargo, los resultados de un estudio reciente sugieren que el ratón *Mus musculus* silvestre podría ser susceptible a inoculación experimental con ciertos virus de LPAI.³⁰⁶ Se obtuvo evidencia serológica de infección con virus de influenza de tipo A (aviar o mamífera) en ratones comunes silvestres en un sitio durante un brote de influenza aviar de tipo H5N8 en aves de corral; aunque no se pudieron realizar pruebas ni identificación del serotipo debido a un bajo volumen de muestras, y el virus no se pudo detectar directamente.³⁰⁶ Otros estudios no han hallado prueba de virus de gripe en ratones silvestres.³⁰⁹⁻³¹¹

Potencial zoonótico

Los dos virus de influenza aviar reportados más comúnmente a partir de casos clínicos en humanos han sido virus HPAI de tipo H5N1 de linaje asiático y, en fecha reciente, virus LPAI H7N9 en China.^{14,15,46,108,260-264,312} Actualmente no hay informes de infecciones humanas con virus H5N8 de linaje asiático, aunque se han detectado cuatro infecciones con virus H5N6 en China desde el 2014.^{16,313-315} También se han reportado casos esporádicos de enfermedades causadas por otros subtipos, con casos clínicos documentados causados por H9N2 (linaje euroasiático), H6N1 y múltiples virus de influenza aviar H7 y H10.^{101,108,291,316-337} No queda claro si estas infecciones son realmente menos comunes que los subtipos como H5N1: los virus que tienden a causar manifestaciones clínicas más leves (p. ej., los virus H9N2) tienen menos probabilidades de ser identificados que los que causan cuadros clínicos graves. Estudios serológicos en algunas poblaciones altamente expuestas sugieren la posibilidad de exposición leve a tipos de HA que se encuentran en aves, incluidos H4, H5, H6, H7, H9, H10, H11 y H12.^{195,328,338-354} También se infectaron voluntarios humanos con algunos subtipos (p. ej., H4N8, H10N7 y H6N1), y en ocasiones desarrollaron signos leves de infección respiratoria y otros síntomas de gripe.³²⁸ La adaptación a los humanos es posible, aunque infrecuente, y algunas pandemias humanas anteriores estuvieron causadas parcial o totalmente por virus aviarios.^{1,44-46,48,49,355}

Distribución geográfica

Los virus de LPAI son cosmopolitas en las aves silvestres, aunque los virus específicos difieren en función de la región.^{1,7,93,96} Aunque los virus de LPAI también fueron comunes en las aves de corral en su momento, los programas de control en países desarrollados suelen excluir estos virus

hoy en día de las aves de corral comerciales criadas en cautiverio.³ Aun cuando existen este tipo de programas de control, los virus de LPAI podrían estar presentes en aves de traspatio, mercados de aves vivas y fuentes similares.³ Los virus H9N2 de linaje euroasiático actualmente se encuentran diseminados en parte de Asia y el Oriente Medio.³⁵⁶⁻³⁵⁹ Han sido detectados en aves silvestres en Europa, donde también han causado unos cuantos brotes entre bandadas de aves de corral, y se aislaron en aves de caza.^{250,360,361} Los virus de LPAI H7N9 zoonóticos que han causado brotes en China no se han reportado en otras regiones, a excepción de los casos importados por personas que se encuentran viajando.^{14,15,362,363}

Los virus de HPAI se han erradicado de todas las aves domésticas siempre que ha sido posible, y los países desarrollados suelen estar libres de HPAI. Los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático actualmente se consideran endémicos en las aves de corral en algunos países de Asia y el Oriente Medio, y se han producido brotes esporádicos en otros países del hemisferio oriental.¹² Estos virus H5N1 también se pueden hallar en las aves silvestres de Eurasia,^{27,143,145-148,150,226,227,364,365} pero al mes de febrero de 2016, no se habían detectado en las Américas, Australia ni Nueva Zelanda.^{27,80-86,366,367} En 2014 se reportaron virus HPAI H5N8 de linaje asiático de manera extensa en Asia y Europa, y alcanzaron Norteamérica (la región del Pacífico noroccidental) a finales de 2014.^{157,220,221} En Norteamérica, estos virus se han reagrupado con virus de linaje norteamericano para generar virus únicos distintos de otros subtipos como H5N1 y H5N2 (p. ej., contienen HA del virus H5N8 y NA de un virus de LPAI norteamericano).^{157,221} Todavía se desconoce si los virus H5N8 o alguno de los reagrupados persistirán en las Américas. No se anticipa la erradicación mundial de los virus H5 de linaje asiático en el futuro próximo.^{12,368}

Transmisión

Los virus de influenza aviar se excretan a través de las heces y las secreciones respiratorias de las aves, aunque la cantidad relativa de virus puede variar en función del virus específico, la especie hospedadora y otros factores.^{1,2,58,79,369,370} Las heces contienen grandes cantidades de virus en aves acuáticas, y se cree que la ruta fecal-oral es predominante en los reservorios de aves silvestres.^{7,150,371,372} La transmisión por la ruta fecal-cloacal también es posible, aunque por lo general se piensa que la transmisión respiratoria tiene poca o ninguna importancia.⁷ Sin embargo, existen algunas excepciones. Algunos virus que se han adaptado a las aves galliformes, como cepas aisladas recientes de los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático, se pueden encontrar en mayores cantidades en las secreciones respiratorias que en las heces, incluso en las aves acuáticas silvestres.^{150,172,373,374} También se han recibido informes de unos cuantos virus de LPAI hallados mayormente en frotis respiratorios de aves acuáticas silvestres,³⁷⁵ y la propagación

por vía respiratoria podría ser importante entre algunas aves terrestres silvestres.^{7,133}

Una vez que un virus de influenza aviar se introduce en una bandada de aves de corral, este puede propagarse por la granja por la ruta fecal-oral y los aerosoles debido a la estrecha cercanía física entre las aves. Los fomites pueden ser importantes para la transmisión, y las moscas podrían ser un vector mecánico.^{2,4,376,377} La posibilidad de transmisión por vía aérea de virus de HPAI entre las granjas fue sugerida en un estudio,³⁷⁸ pero no se ha demostrado de forma contundente. Se han hallado virus de influenza aviar en la yema y la clara de los huevos de pollo, pavo y codorniz infectados con virus de HPAI.³⁷⁹⁻³⁸⁵ Aunque los huevos infectados con el virus de HPAI tienen muy pocas probabilidades de eclosionar, los huevos rotos podrían transmitir el virus a otros polluelos en la incubadora. Podría ser posible que los virus de LPAI se excreten en los huevos, pero las pruebas actuales sugieren que esto es muy poco probable, si es que llegara a suceder.^{379,386}

El tiempo que las aves permanecen contagiosas difiere entre las especies aviarias, y varía en función de la gravedad de la infección (los pollos y pavos infectados con virus HPAI mueren pronto después de infectarse). La mayoría de los pollos suelen excretar virus de LPAI durante una semana, y una minoría de la bandada hasta por dos semanas, pero las aves individuales de algunas especies, como las aves acuáticas, pueden secretar virus de LPAI o de HPAI durante varias semanas en el laboratorio.^{46,132,168,387-389}

Transmisión de virus de influenza aviar a mamíferos

Las personas y otros mamíferos suelen infectarse con influenza aviar durante contacto cercano con aves infectadas o sus tejidos, aunque el contacto indirecto por medio de fomites u otros medios también se cree posible.^{12,15,23,25,26,29,30,33,191,233,390-400} La transmisión respiratoria es probablemente una vía de exposición importante, y el ojo también puede servir como punto de entrada.^{274,303,305,401,402} Varias infecciones con virus de HPAI H5N1 en animales, y raramente en humanos, se han vinculado al consumo de tejidos crudos de aves infectadas.^{22,23,25,26,29,30,33,233,393,398,399} Los gatos domésticos en refugios de animales se han infectado con heces de aves contaminadas que ingirieron mientras se acicalaban.¹⁹¹ Experimentos de alimentación han producido evidencia de que los virus H5N1 pueden entrar al cuerpo por vía oral en gatos, cerdos, hurones, ratones, hámsteres y zorros, y se ha confirmado la transmisión en gatos por inoculación directa con el virus en el tubo digestivo.^{22,30,233,235,236,398,403,404} En los humanos, la prueba más contundente de transmisión oral es que dos personas se infectaron con un virus H5N1 de linaje asiático después de consumir sangre de pato sin cocinar.³⁹⁸ Existen otros casos de humanos donde hubo ingesta, pero también existían otras vías de exposición.³⁹⁹

Un modelo en hurón sugirió que algunos virus podrían transmitirse al feto, donde hay viremia alta a durante las

infecciones sistémicas.⁴⁰⁵ También se hallaron antígenos víricos y ácidos nucleicos en el feto de una mujer que murió de una infección con virus H5N1 de linaje asiático.⁴⁰⁶ La transmisión a través de la placenta parece ser mucho menos probable en el caso de los virus de influenza que se reproducen solo en el sistema respiratorio.

Transmisión de virus de influenza aviar de un hospedador a otro en mamíferos

Los animales y personas infectados excretan virus de influenza aviar en las secreciones respiratorias. Aunque se ha reportado excreción fecal de manera ocasional, su importancia aún se desconoce.^{407,408} Alguno de los virus de la influenza aviar que se han detectado en las heces incluyen los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático en humanos y gatos y zorros infectados experimentalmente.^{29,235-239,257,409-412} En la mayoría de los estudios en los cuales se utiliza como medida la RCP; se confirmó la presencia de virus de gripe vivo en las heces por medio del aislamiento del virus solo en raras ocasiones. La fuente de estos virus aún se desconoce; podría ingerirse en líquidos respiratorios, pero los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático parecen poder reproducirse en los tejidos intestinales humanos.⁴¹³ También se han recibido informes de virus HPAI H5N1 de linaje asiático en la orina de algunos mamíferos.³¹

Aunque la transmisión sostenida de virus de influenza aviar es un evento infrecuente entre mamíferos, la transmisión limitada de un hospedador a otro ha provocado agrupaciones de infección o brotes entre animales (p. ej., brotes causados por virus de tipo H10N4 y H9N2 en visones y virus de tipo H3N8 en caballos).^{1,31,193-195,199,291,292,414} Los virus de tipo H9N2 no parecieron propagarse de inmediato entre cerdos en un experimento, aunque estos animales sí secretaron el virus.²⁵³ Se reportó la transmisión de un animal a otro de virus de HPAI H5N1 de linaje asiático entre tigres en un brote dentro de un zoológico, y en gatos dentro de un contexto experimental.^{26,233,235} Sin embargo, un grupo de gatos asintomáticos infectados por vía natural aparentemente excretaron estos virus solo de manera esporádica, y no hubo datos que sugirieran que se transmitieron a otros gatos.¹⁹¹ En otro estudio, no hubo datos de transmisión de virus H5N1 en un número pequeño de perros y gatos infectados de forma experimental.²³⁷ Los resultados de un experimento sugieren que los virus H5N1 no se propagan entre cerdos,¹⁷ aunque datos recientes de Indonesia sugieren que hubo transmisión limitada de un cerdo a otro en piaras infectadas naturalmente.⁴¹⁵ Perros infectados de forma experimental pudieron transmitir el virus H5N2 de linaje asiático a perros, pollos y gatos.⁴⁰⁻⁴² En contraste, no se observó transmisión de perro a perro de virus H5N8 de linaje asiático, y hubo poca o ninguna transmisión en gatos infectados con fines experimentales a pesar de haber secreciones del virus.²⁴²

Aunque la mayoría de las personas infectadas no parecen transmitir los virus aviares a otros,^{316-318,321} se hallaron virus de HPAI H5N1 de linaje asiático³⁹⁴⁻³⁹⁷ y un virus de HPAI H7N7 capaces de transmitirse de una persona

a otra en contados casos; además, se encontró un virus de HPAI H7N7 en algunos miembros de una familia de trabajadores avícolas en los Países Bajos.^{321,416} De igual modo, el virus H7N9 en China no parece propagarse rápidamente entre personas, aunque se sospecha que hubo transmisión entre humanos en algunos grupos familiares y que hubo transmisión hospitalaria en un caso.^{15,362,391,392,417-423} El contacto cercano sin protección parece ser necesario para la transmisión de cualquiera de estos virus.^{394-397,420,421} Algunas veces resulta difícil distinguir la transmisión de persona a persona de la exposición a una fuente común del virus (p. ej., fomites.)

Algunos autores también han especulado sobre la posibilidad de que el virus se transmita entre mamíferos y aves en ecosistemas silvestres, en base a datos del lago Qinghai de China, donde se aislaron virus H5N1 relacionados a virus previamente hallados en picas de meseta silvestres¹⁹² de aves migratorias muertas en 2009 a 2010, a pesar de que este subtipo no se encontró en aves acuáticas silvestres en esta misma región en 2007.⁴²⁴ Sin embargo, no hubo evidencia serológica de exposición a virus H5 en un estudio reciente de meseta en picas en esta área, a pesar de haber muestra de exposición a virus H9.²⁰²

Supervivencia de los virus de influenza en el ambiente

La transmisión fecal-oral de los virus de influenza aviar en aves podría verse facilitada por una supervivencia prolongada en algunos ambientes. La persistencia de estos virus puede verse influenciada por muchos factores, como el volumen inicial de virus; la temperatura y exposición a la luz solar; la presencia de material orgánico; el pH y la salinidad (virus en el agua); la humedad relativa (en las superficies sólidas o heces); y, en algunos estudios, por la cepa vírica.^{387,425-439} Los virus de influenza aviar logran sobrevivir mejor en el ambiente a temperaturas bajas, y algunos estudios sugieren que podrían sobrevivir mejor en agua fresca o salobre que en agua salada.^{387,388,425,426,428,430,432,434,435,439-442} Algunos virus podrían sobrevivir durante varias semanas a varios meses o más en agua destilada o en agua ambiental esterilizada, en especial en condiciones de frío.^{425,426,428-430} Sin embargo, la presencia de flora microbiana natural podría reducir considerablemente su supervivencia en el agua, y en algunas temperaturas, los virus podrían conservar su viabilidad durante solo unos días (o menos, en algunos ambientes) a unas pocas semanas.^{429-431,434,443} Otros factores físicos, químicos o biológicos podrían incidir en la persistencia.^{429,430,442,443} Los ciclos de congelamiento y descongelamiento podrían ayudar a desactivar los virus gripales en climas fríos.⁴³³

En las heces, se han realizado observaciones anecdóticas a campo de que los virus de LPAI pueden sobrevivir al menos 44 o 105 días, pero no se precisaron las condiciones para ello.⁴²⁵ En condiciones de laboratorio controladas, la persistencia de virus de LPAI o de HPAI en las heces variaba

entre < 1 día a siete días a temperaturas de 15 a 35 °C (59 a 95 °F).^{388,432,434,436,440,441,444} A 4 °C (39 °F), algunos virus sobrevivieron al menos 30 a 40 días en dos estudios,^{434,440} aunque permanecieron viables por periodos que oscilaban entre menos de cuatro días a 13 días en dos informes recientes.^{432,441} En diversas superficies sólidas protegidas del sol, se reportó que los virus sobrevivieron al menos 20 días y hasta 32 días cuando se encontraban entre el rango de 15 a 30 °C (59 a 86 °F);³⁸⁸ al menos dos semanas a 4 °C si la humedad relativa era baja;⁴³² sin embargo, sobrevivieron menos de dos días en superficies porosas (tela o bandejas de huevos) o menos de seis días en superficies no porosas a temperatura ambiente.⁴⁴⁵ La supervivencia fue más larga en plumas con respecto de otros objetos en dos informes: al menos seis días a temperatura ambiente en un estudio,⁴⁴⁵ y 15 días a 20 °C (68 °F) y 160 días a 4 °C en otro informe.⁴⁴¹ Algunos virus sobrevivieron hasta 13 días en el suelo (4 °C),⁴³² por más de 50 días (20 °C) o seis meses (4 °C) en carne avícola (pH 7),⁴²⁷ y 15 días en líquido alantoideo a 37 °C (99 °F).⁴³⁸ La exposición a luz solar directa redujo en sobremanera la supervivencia del virus.⁴³² Muestras ambientales en Camboya sugieren que la supervivencia del virus en ambientes tropicales podría ser breve: aunque se hallaron virus de HPAI H5N1 de linaje asiático en muchas muestras, por ejemplo de polvo, barro, suelo, paja y agua; solo se pudo aislar el virus vivo en un charco de agua.⁴⁴⁶

Desinfección

Los virus de influenza A son susceptibles a una gama de desinfectantes, como el hipoclorito de sodio, etanol con pureza de 60% a 95%, compuestos de amonio cuaternarios, aldehídos (glutaraldehído, formaldehído), fenoles, ácidos, iodopovidona y otros agentes.^{79,425,447-450} Los virus de influenza de tipo A pueden quedar desactivados por el calor a una temperatura de 56 a 60 °C (133 a 140 °F) por un mínimo de 60 minutos (o a temperaturas más altas por periodos más breves), así como radiación ionizante o extremos de pH (pH 1-3 o pH 10-14).^{79,388,425,447,449} Un informe reciente sugiere que los virus de influenza de tipo A podrían diferir en termo-estabilidad a 50 °C, y que los virus H7N9 zoonóticos en China podrían ser más estables que algunos otros virus a esa misma temperatura.⁴⁵¹

Infecciones en animales

Periodo de incubación

El periodo de incubación en las aves de corral puede ser de unas cuantas horas a unos días en aves individuales, y hasta dos semanas en una bandada.^{2, 3,79} Se utiliza un periodo de incubación de 21 días, que tiene en cuenta la dinámica de transmisión del virus, para la población aviar en el contexto de control de la enfermedad.² El periodo de incubación de los virus de influenza aviar en mamíferos también se considera corto, y podría ser tan mínimo como de uno a dos días en algunos casos.⁴⁰³

Síntomas clínicos

Influenza aviar poco patógena

Los virus de LPAI suelen causar infecciones subclínicas o manifestación clínica leve en las aves de corral y otras aves.^{2,180,264,270,271} Entre pollos y pavos, pueden manifestarse síntomas como producción de huevos reducida, huevos malformados, reducción de la fertilidad o eclosividad de los huevos, síntomas respiratorios (estornudos, tos, supuración ocular y nasal, senos paranasales infraorbitarios inflamados), letargo, disminución en el consumo de agua y alimento o un incremento en las tasas de mortalidad de la bandada en pavos y gallinas.^{2,3,70,383,452-460} Los cuadros clínicos exacerbados por factores como infecciones concomitantes o una edad joven pueden ser más graves.^{3,58,180,461} Es posible también que se produzcan casos más virulentos. Un virus H10 inusual aislado de aves acuáticas afectó los riñones y produjo una tasa de mortalidad del 50 % entre algunos pollos inoculados por vía intranasal.⁶⁴

Algunas aves de caza galliformes (p. ej., codornices, faisanes, gallinas de Guinea, perdiceras) infectadas con virus de LPAI no han mostrado síntomas, mientras que otras mostraron síntomas clínicos como letargo, síntomas respiratorios como sinusitis, conjuntivitis, menor producción de huevos y diarrea.⁴⁶¹ Un estudio reportó síntomas neurológicos y mortalidad elevada en gallinas de Guinea (*Numida meleagris*) infectadas con un virus H7N1.⁴⁶¹ Se ha observado una mayor mortalidad en avestruces jóvenes en algunos brotes; sin embargo, un virus aislado de un brote en particular solo provocó diarrea de color verde en aves jóvenes infectadas con fines experimentales.¹⁸³ Las aves acuáticas domésticas (como los patos y las ocas) suelen infectarse sin manifestar síntomas, aunque podría haber signos de sinusitis leve.^{3,180}

Las aves silvestres infectadas con virus de LPAI suelen tener pocos síntomas clínicos o ninguno,^{7,371} incluso durante algunas epidemias en aves jóvenes en colonias de cría.^{114,115,121; 116 cited in 115} Sin embargo, se han descrito efectos sutiles (como reducción en el aumento de peso, efectos conductuales o incrementos pasajeros en la temperatura corporal) en algunos casos.^{84,462,463}

Los virus H9N2 actualmente en circulación entre aves de corral en el hemisferio oriental parecen ser relativamente virulentos, y podrían causar importantes síntomas respiratorios y malestar en pollos, incluidas aves infectadas en confines experimentales que no están coinfectadas con otros patógenos.^{464,465} Tanto los pollos de engorde como las gallinas ponedoras se pueden ver afectados por estos virus.^{359,464,465} A pesar de que las codornices suelen verse levemente afectadas por la mayoría de los virus de LPAI, se reportaron síntomas clínicos en algunos brotes de H9N2 y en aves infectadas con fines experimentales.^{359,464,466} Un virus de tipo H9N2 provocó síntomas clínicos graves en codornices infectadas de forma experimental, y síntomas leves en aves de la selva, mientras que gorriones comunes desarrollaron síntomas respiratorios, y los cuervos (*Corvus*

splendens) no manifestaron síntomas o solo síntomas leves.⁴⁶⁴ Los virus de LPAI H7N9 zoonóticos en China han causado solo infecciones leves o asintomáticas en aves de corral y en aves infectadas de forma experimental, como aves de corral, cuervos de la selva, periquitos y la mayoría de las aves cantoras.^{241,264,267,270,271} Un gorrión doméstico resultó gravemente enfermo de letargo y heces sueltas y murió durante un experimento, y un pinzón cebrado murió sin síntomas clínicos; pero estas muertes podrían no haber sido causadas por el virus.

Influenza aviar altamente patógena en aves Los virus HPAI suelen provocar cuadros clínicos graves en pollos y pavos, y pocas aves dentro de las bandadas infectadas suelen sobrevivir.^{1,2,165} Con frecuencia se observan síntomas como depresión pronunciada, menor consumo de agua y alimento y otros síntomas sistémicos, respiratorios o neurológicos, pero ningún síntoma es patognomónico, y también puede producirse la muerte súbita.^{2-4,10,58,79,165,166,170,383,467-470} Los síntomas reportados más comúnmente incluyen tos, estornudos, sinusitis, secreciones bucales y nasales con sangre, equimosis en las patas, edema y cianosis en la piel desplumada de la cabeza, en las barbillas y cresta (y el moco en los pavos) y diarrea. La producción de huevos se ve reducida o se detiene, y pueden llegar a producirse huevos deformados, sin pigmentación y sin cascarón. Puesto que un virus puede definirse como hipervirulento en función de su composición genética solamente, los virus de HPAI podrían encontrarse en raras ocasiones en las bandadas de pollos o pavos que tienen síntomas leves congruentes con la influenza aviárica poco patógena.^{58,67}

Las infecciones de virus de HPAI pueden ser asintomáticas, leves o graves en otras aves, incluidas las aves galliformes además de los pollos y pavos.^{1,2,7,27,32,58,79,127,140,142,144,145,147,149,150,152,153,165-168,180,183,187-189} Se observaron síntomas clínicos no específicos (como anorexia, letargo), síntomas neurológicos, diarrea y muerte súbita en aves de caza galliformes, aunque se notaron síntomas más leves o mínimos en algunas bandadas.^{166-168,461} Las aves acuáticas domésticas suelen verse levemente afectadas, aunque podrían observarse síntomas respiratorios (por ejemplo, sinusitis), opacidad corneal, casos ocasionales con síntomas neurológicos y mayor índice de muertes; además, algunos virus de HPAI H5N1 de linaje asiático pueden provocar un cuadro clínico agudo grave con síntomas neurológicos y altos índices de mortalidad.^{2,79,146,147,149-151,172,173,471-473} Se cree además que las palomas son relativamente resistentes a desarrollar síntomas clínicos, aunque ha habido informes de muertes esporádicas y brotes infrecuentes, con síntomas clínicos que incluían síntomas neurológicos, diarrea verdécea y muerte súbita.^{10,132,474} Algunas de las palomas que habían sido infectadas con fines experimentales con virus H5N1 permanecieron asintomáticas, mientras que otras enfermaron de forma moderada a grave.^{10,132,474}

Existe información limitada sobre los virus de influenza aviar en aves silvestres, aunque los virus de HPAI no

necesariamente son más patogénicos que los virus LPAI en esta especie.^{183,185-189} Los síntomas clínicos suelen ser leves en las aves adultas, y más graves en las aves juveniles de menos de seis meses de vida, que pueden desarrollar síntomas no específicos (por ejemplo, depresión), disnea; orina verde, diarrea o diarrea hemorrágica, con mayor índice de mortalidad.^{183,188-190} Los índices de mortalidad elevada en algunos brotes en aves silvestres, palomas y otras aves relativamente resistentes podrían deberse a infecciones concomitantes y otras complicaciones.^{188,474}

Estudios en aves silvestres infectadas en experimentos y observaciones en aves en cautiverio y libres sugieren que algunas especies podrían verse gravemente afectadas por virus HPAI H5N1 de linaje asiático, mientras que otras podrían mostrar síntomas mucho más leves o excretar el virus sin desarrollar síntomas.^{32,127,144,145,147,149-153,173,228,241,475-477} Durante un brote de H5N1 en un centro de rescate de vida silvestre, algunas aves murieron sin síntomas clínicos previos, mientras que otras desarrollaron anorexia, letargo extremo, diarrea de color verde oscuro, disnea u otros síntomas neurológicos; en estos casos se produjo la muerte con frecuencia en uno a dos días.³² Algunas especies en este centro no parecieron verse afectadas. Se han documentado síntomas de índole neurológico que varían de leves a graves en una serie de aves silvestres infectadas con fines experimentales, incluidas algunas especies de pato, oca, gaviota, pinzón doméstico, cuervos de la selva y el periquito común, así como en aves de rapiña infectadas en la naturaleza o experimentalmente.^{149,152,173,228,241,478-483} Se reportaron síntomas respiratorios y no específicos en escribanos palustres (*Emberiza schoeniclus*).⁴⁸⁴ Otras aves infectadas con fines experimentales, como el pinzón cebrado, el gorrión molinero y el bulbul orejipardo (*Hypsipetes amaurotis*), tuvieron altas tasas de mortalidad, pero solo síntomas no específicos como depresión y anorexia o muerte súbita.^{152,241} Los estúrnidos, zorzales pálidos (*Turdus pallidus*) y algunas especies de patos se vieron levemente afectadas o no se vieron afectadas, mientras que los gorriones domésticos desarrollaron síntomas clínicos graves en un estudio, y permanecieron asintomáticos en otro.^{149,152,153,484}

Los virus H5N8 de linaje asiático también se han asociado a gran mortandades de aves silvestres en algunos países, y estos virus o sus reagrupaciones han sido detectados en aves silvestres como aves acuáticas enfermas, muertas y aparentemente sanas, y aves enfermas o muertas en varios otros órdenes como las aves de rapiña.^{138,139,158,161-163,221,223,485} En algunos casos, el virus pareció afectar el cerebro y los riñones.¹³⁸ Infecciones experimentales con una cepa aislada de H5N8 resultaron asintomáticas en los ánades reales y mortales o asintomáticas en la cerceta del Baikal (*Anas formosa*).⁴⁸⁶ Uno de cuatro gorriones molineros y dos cuervos de selva infectados con fines experimentales también murieron, pero las aves restantes no mostraron síntomas clínicos, a pesar de que a veces excretaban el virus.²⁴¹ Las palomas cerca de un área con brote en Norteamérica no tenían anticuerpos del virus H5, y la

mayoría de las palomas infectadas en experimentos tenían una susceptibilidad limitada al virus.⁴⁸⁷ También se notó variabilidad individual en este estudio, y el virus se reprodujo más rápidamente en un ave.

La información sobre los efectos de otros virus de HPAI en las aves silvestres es limitada. Las aves acuáticas infectadas con la mayoría de los virus parecen ser resistentes a los síntomas clínicos,^{10,141,150} pero un virus de HPAI H5N3 causó un gran índice de mortalidad entre estérnidos surafricanos en la década de 1960.^{140,142} Un lúgano silvestre infectado en la naturaleza con un virus de HPAI H7N1 tuvo manifestación clínica, y el mismo virus causó conjuntivitis, apatía y anorexia, con una alta tasa de mortalidad, en canarios en cautiverio (*Serinus canarius*) que habían sido expuestos a este pájaro.¹⁴²

Mamíferos infectados con virus H5N1 de linaje asiático

Los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático han causado cuadros clínicos mortales como también infecciones más leves o asintomáticas en mamíferos. Se han descrito a lo sumo, algunos casos clínicos en cada especie. Se han reportado infecciones sintomáticas y asintomáticas en los felinos. Un gato tuvo fiebre, depresión, disnea, convulsiones y ataxia, y algunos gatos domésticos infectados fueron encontrados muertos.^{24,25,29} Uno de estos últimos gatos estuvo aparentemente bien hasta 24 horas antes de fallecer. Se han descrito cuadros clínicos letales con conjuntivitis y síntomas respiratorios graves en gatos infectados de forma experimental.^{233,235,237,403,488} También se reportaron infecciones asintomáticas en gatos domésticos en un refugio de animales que se expusieron accidentalmente a un cisne infectado con H5N1.¹⁹¹ Algunos tigres y leopardos en cautiverio murieron con síntomas clínicos de disnea, secreción nasal serosanguinolenta, fiebre alta y síntomas neurológicos.^{22,23,26,31,37} En otro brote, un grupo de leones, tigres, leopardos y gatos dorados asiáticos en cautiverio mostraron letargo con pérdida del apetito (sin síntomas respiratorios) durante cinco a siete días, pero se recuperaron.³²

Un perro que había comido pollo infectado desarrolló fiebre alta, con jadeo y letargo, y murió al siguiente día.³⁰ Sin embargo, también se han encontrado muestras serológicas y virales de infección en perros callejeros en China durante controles de rutina.³⁵ La mayoría de los perros infectados experimentalmente permanecieron asintomáticos o tuvieron síntomas leves, como fiebre (que fue pasajera en algunos estudios), anorexia, conjuntivitis o diarrea.^{34,237,238} Se reportaron síntomas respiratorios más graves (tos, respiración laboriosa), y una infección letal, solo en perros inoculados directamente en la tráquea.³⁴ En un estudio en que se infectó tanto a perros como a gatos se halló que los gatos eran más susceptibles y desarrollaron síntomas clínicos graves, mientras que los perros tenían probabilidades de mostrar pocos síntomas o ninguno, a pesar de excretar el virus.⁴⁸⁸

Infecciones experimentales, así como informes de piaras infectadas, sugieren que los cerdos infectados con virus de HPAI H5N1 suelen permanecer asintomáticos o solo tener síntomas leves (p. ej., leve cuadro respiratorio y anorexia).^{17,36,229,236,415} Se ha reportado fiebre, síntomas respiratorios o neurológicos, así como muerte súbita, en pocos casos en otras especies.^{20,31,33} Se aisló un virus H5N1 en burros durante un brote de infección respiratoria en Egipto, y una investigación subsecuente permitió detectar anticuerpos de estos virus en burros y caballos sanos en ese país.^{20,229} No queda claro cuál fue el papel del virus H5N1 en este brote, pues los burros afectados respondieron bien a los antibióticos. Se reportó un cuadro respiratorio letal, posiblemente con diarrea, en perros mapache infectados con el virus H5N1, mientras que una civeta de palma en cautiverio manifestó síntomas neurológicos, con señales de neumonía intersticial, encefalitis y hepatitis durante la necropsia, y se observaron síntomas neurológicos en una garduña silvestre.^{31,33}

Mamíferos infectados con otros virus H5 de linaje asiático

Se observaron síntomas respiratorios en un perro infectado con virus de HPAI H5N2 en China, y este virus causó síntomas respiratorios leves en perros infectados con fines experimentales.^{40,42} Un gato expuesto a estos perros desarrolló síntomas respiratorios y conjuntivitis, pero otros cuatro gatos tuvieron seroconversión sin mostrar síntomas clínicos.⁴¹ En un estudio no se reportaron síntomas clínicos y reproducción ineficiente del virus en perros inoculados con virus H5N8 de linaje asiático, mientras que los gatos tuvieron leves síntomas transitorios, como fiebre y pérdida de peso marginal.²⁴²

Mamíferos infectados con otros subtipos

Las infecciones de virus de gripe A, aparentemente de origen aviar, se han asociado con brotes de neumonía o muertes numerosas en focas.^{1,101,203,489,490} Los síntomas clínicos en algunos brotes incluyen debilidad, falta de coordinación, disnea y enfisema subcutáneo en el cuello.^{31,291,489} Se observó una secreción nasal blanca o sanguinolenta en algunos animales. Las infecciones experimentales de estos virus resultaron más leves o asintomáticas, lo cual sugiere que las coinfecciones podrían haber exacerbado la gravedad del cuadro clínico.³¹ También se aisló un virus de gripe de una ballena piloto enferma que presentaba signos inespecíficos como emaciación extrema, dificultad para maniobrar y la piel desprendida.⁴⁸⁹ Se desconoce si este virus estuvo causado por la enfermedad o se trató de un hallazgo fortuito.⁴¹⁴ Se lograron aislar virus de ballenas cazadas y no se vincularon a la enfermedad.⁴⁹¹

Solo existen algunos informes de infecciones adquiridas naturalmente o de forma experimental en otros mamíferos, excepto en modelos animales para simular la enfermedad en humanos (hurones y ratones). Un virus H10N4 causó síntomas respiratorios (estornudos, tos y secreciones nasales y oculares) y mortalidad elevada en visones durante un brote

en Europa.^{1,31} Un brote de virus H9N2 en visones en China estuvo caracterizado por leves síntomas respiratorios, sin muertes reportadas.²⁰⁴ Un grupo aisló 13 virus H9N2 en perros enfermos y sanos en un estudio de China.⁴³ Algunos de estos perros tuvieron síntomas clínicos que podrían parecerse a las infecciones de virus de gripe, pero otros perros infectados tuvieron síntomas que probablemente no estén relacionados al virus.⁴³ En un estudio, perros inoculados con un virus H9N2 desarrollaron síntomas clínicos, como tos, estornudos y secreción nasal,²⁵⁷ aunque permanecieron asintomáticos o tuvieron febrícula en dos informes distintos.^{258,259} Los gatos infectados con fines experimentales no se enfermaron.²⁵⁸ Se observaron pocos síntomas clínicos o ninguno en gatos inoculados con un virus de HPAI H7N7 aislado de un caso humanofatal; gatos inoculados con varios virus de LPAI de aves acuáticas o en mapaches infectados experimentalmente con virus H4N8.^{280,281,286}

Al mes de febrero de 2016, no se habían reportado infecciones naturales con virus de LPAI H7N9 zoonóticos en China, e inoculaciones experimentales de este virus solo provocaron fiebre en macacos cangrejeros e infecciones asintomáticas en los cerdos miniatura.²⁷³

Lesiones posmortem

 [Hacer clic para ver imágenes](#)

Influenza aviar poco patógena en aves

Las aves de corral infectadas con virus de LPAI podrían manifestar rinitis, sinusitis, congestión e inflamación de la tráquea, pero las lesiones de las vías respiratorias bajas, como la neumonía, solo suelen producirse en aves con infección bacteriana secundaria.^{2,3} También podrían observarse lesiones (p. ej., ovario hemorrágico, involución o degeneración de óvulos) en el sistema reproductivo de las gallinas ponedoras, y la presencia de yema en la cavidad abdominal puede causar aerosaculitis y peritonitis.² Un número reducido de aves podrían tener síntomas de insuficiencia renal aguda y depósito de urato en las vísceras.³

Influenza aviar altamente patógena en aves

Las lesiones en pollos y pavos son altamente variables y se asemejan a las encontradas en otros cuadros aviarios sistémicos.^{471,492} En términos clásicos, incluyen edema y cianosis de la cabeza, cresta y barbillas; líquido en exceso (que podría ser sanguinolento) en los orificios nasales y la cavidad bucal; edema y hemorragias subcutáneas difusas en las patas; y petequias en las vísceras y a veces los músculos.^{2,3,492} Es posible también que se produzcan otras anomalías, como hemorragias o congestión en diversos órganos internos, como los pulmones, y aerosaculitis y peritonitis grave (causada por la yema de huevos rotos).² Sin embargo, las lesiones macroscópicas en algunos brotes no siempre encajan en el patrón clásico,⁴⁹² y las aves que mueren en fase hiperaguda a veces tienen pocas lesiones o ninguna.^{2,3,492}

También se han reportado lesiones variables en otras aves galliformes.⁴⁶¹ Las lesiones necróticas en el páncreas (múltiples focos de decoloración parenquimatosa) son comunes en codornices y perdices infectadas con algunos virus de HPAI.⁴⁶¹ Es posible también que se produzca esplenomegalia con moteado parenquimatoso, lesiones renales, hemorragias en órganos internos y los músculos esqueléticos, así como lesiones pulmonares (hepatización, edema, congestión y hemorragias). Sin embargo, algunas lesiones vistas en pollos y pavos, como cianosis y lesiones hemorrágicas en piel desplumada, no son necesariamente tan prominentes en otras aves galliformes.

En las avestruces infectadas con virus de influenza aviar, las lesiones macroscópicas suelen ser por hepatitis y peritonitis, con otras lesiones secundarias.¹⁸⁸ Se han reportado hemorragias petequiales, lesiones pancreáticas (como necrosis hemorrágica multifocal), congestión pulmonar y edema, además de otras lesiones macroscópicas en otras especies de aves infectadas con virus de HPAI.^{145,149,152,228,493}

Virus de influenza aviar tipo H5N1 en mamíferos

Los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático pueden provocar lesiones sistémicas así como lesiones pulmonares en algunos animales. Las lesiones macroscópicas reportadas en algunos gatos y otros felinos incluyen hepatización pulmonar o edema, neumonía; lesiones hemorrágicas en varios órganos internos; y otras lesiones en algunos casos, como necrosis hepática multifocal, pancreatitis hemorrágica, o congestión cerebral, renal o esplénica.^{23-25,29,233,235,403} Se reportó secreción nasal sanguinolenta, congestión pulmonar y edema grave y congestión esplénica, renal y hepática en un perro infectado en el medio natural.³⁰ Se han observado lesiones pulmonares, como neumonía intersticial, en algunos cerdos infectados experimentalmente,¹⁷ mientras que otros presentaron lesiones macroscópicas leves a mínimas.²³⁶

Pruebas diagnósticas

Los virus de influenza aviar pueden detectarse en frotis orofaríngeos, de la tráquea y la cloaca en aves vivas, con tasas de recuperación diferentes en cada sitio en función del virus, la especie de ave y otros factores.^{58,370} Los frotis muy pequeños (pediátricos) pueden ser valiosos en aves pequeñas, pero se pueden sustituir las heces si las muestras de las cloacas no son prácticas (es decir, no se pueden obtener sin lastimar al ave).⁵⁸ Los resultados de un estudio reciente en que se examinaron aves infectadas de forma experimental sugieren que las plumas inmaduras podrían también ser una muestra útil.⁴⁹⁴ Las muestras de órganos internos (como la tráquea, los pulmones, los alvéolos pulmonares, el intestino, el bazo, los riñones, el cerebro, el hígado y el corazón) también se estudian en aves muertas que se sospecha que tenían HPAI.^{2,58} Las pruebas diagnósticas deben someterse a validación para la especie de ave — algunos estudios que son útiles en pollos y pavos podrían ser menos fiables en otras especies de aves —.^{58,132,185}

Se puede aislar el virus en todas las especies, y esto puede ser útil para caracterizar el virus. Los virus de influenza aviar se aíslan a partir de huevos embrionados, y se pueden identificar como virus de influenza de tipo A con inmunodifusión en gel de agar (IDGA), ELISA de detección de antígenos u otro inmunoanálisis, o por una prueba molecular como TI-RCP.^{3,58} Se pueden subtipificar con antisueros en pruebas inhibitorias de la hemaglutinización y neuraminidasa, por TI-RCP, o por análisis secuencial de los genes de HA y NA víricos.⁵⁸ Se utilizan pruebas genéticas para identificar los patrones característicos del HA (y su punto de escisión) o pruebas de virulencia, inclusive, en polluelos a fin de distinguir entre los virus de LPAI y los virus de HPAI.^{2,58}

Los análisis de TI-RCP permiten detectar virus de gripe directamente en las muestras clínicas, y la TI-RCP en tiempo real es el método diagnóstico preferencial en muchos laboratorios.^{2,58,495} Los antígenos víricos se pueden detectar por medio de ELISA, incluidas pruebas rápidas.^{58,495} Actualmente, la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE) recomienda que se utilicen pruebas de detección de antígenos para identificar influenza aviar solo en bandadas y no en aves individuales.⁵⁸

La serología puede ser valiosa para llevar un control y demostrar la ausencia de infección, aunque no resulta tan útil para diagnosticar infecciones de HPAI en aves altamente susceptibles, pues suelen morir antes de desarrollar anticuerpos.⁵⁸ Las pruebas serológicas utilizadas en aves de corral incluyen IGDA, inhibición de la hemaglutinina (IH) y ELISA.⁵⁸ Las pruebas IGDA y ELISA para detectar las proteínas del virus de influenza conservadas permiten reconocer todos los subtipos de influenza aviar, pero las pruebas IH son específicas del subtipo y podrían no detectar algunas infecciones. La reactividad cruzada entre virus de influenza puede ser un problema en las pruebas serológicas. Se deben utilizar las pruebas que permiten distinguir las aves infectadas de las vacunadas (DIVA) como medida de control cuando la vacunación es parte de un programa de control.^{58,72,496}

Mamíferos

Los estudios como TI-RCP y el aislamiento de cepas se han utilizado como media para diagnosticar casos clínicos en mamíferos, y se han empleado análisis serológicas como medida de control. Algunos animales infectados con virus de influenza aviar podrían llegar a no desarrollar anticuerpos al HA vírico, a pesar de tener anticuerpos de otras proteínas víricas (p. ej., la nucleoprotección vírica).^{38,497}

Tratamiento

No hay tratamiento específico para las infecciones de influenza en animales. Las bandadas de aves de corral infectadas con virus de HPAI son sacrificadas (esto suele ser obligatorio en países donde se ha erradicado la HPAI),

mientras que el manejo de bandadas infectadas con de LPAI podría diferir, en función del virus y el país en cuestión.

Control

Notificación de enfermedades

Una respuesta rápida resulta vital para la contención de los brotes de influenza aviar y, en algunos casos, para limitar el riesgo de transmisión zoonótica. Además de los requisitos de notificación nacionales, los virus de HPAI y de LPAI que contienen H5 o H7 deben reportarse a la OIE por las naciones participantes.⁴⁹⁸ Los veterinarios que se encuentren o sospechen de un caso de notificación deben seguir los lineamientos específicos de su país para informarlo a las autoridades pertinentes (autoridades veterinarias estatales o federales en los EE.UU. para las enfermedades en animales). También deben reportarse los casos en que haya un número inusual de muertes de aves silvestres (p. ej., agencias de manejo de recursos naturales tribales o federales en los EE.UU.⁴⁹⁹).

Prevención

El riesgo de introducción de un virus en aves de corral u otras aves puede reducirse por medio de la buena bioseguridad e higiene; esto incluye la prevención de cualquier tipo de contacto con otros pájaros domésticos o silvestres, vectores mecánicos y fomites, incluidas las fuentes de agua.^{4,5,46,79,471} El manejo de bandadas todo adentro todo afuera es útil en bandadas de aves de corral; además, las aves no deben devolverse a la granja cuando provienen de mercados de aves vivas u mataderos.⁴ A fin de ayudar a prevenir el reagrupamiento entre los virus de influenza humana y aviar, se incentiva a las personas a evitar el contacto con las aves mientras presentan síntomas de gripe.⁴⁵

Las vacunas de influenza aviar incluyen vacunas tradicionales del virus completo inactivado y vacunas vectoriales recombinantes más nuevas.⁵⁰⁰⁻⁵⁰² La mayoría de las vacunas se producen para los pollos, aunque podrían validarse para su uso en pavos, y su eficacia puede diferir en otras especies.^{168,503} Además de reprimir los síntomas clínicos, algunas vacunas son capaces de reforzar la resistencia inmunológica y reducir la excreción y transmisión del virus.^{146,168,177,178,369,504-514} Sin embargo, la protección clínica no necesariamente se correlaciona con una menor excreción del virus, y algunas aves pueden resultar infectadas incluso en el mejor de los casos.^{179,515-517} Así, la vacunación puede ocultar infecciones si no se acompaña de buenos programas de control.^{2,507,518,519} La vacunación también puede ejercer presiones de selección en los virus de la influenza lo que podría fomentar el surgimiento de cepas aisladas resistentes a la vacuna.^{515,517,520,521} En distintos países, las vacunas pueden utilizarse ya sea de forma habitual para proteger a las bandadas de aves de corral, como medida de control adjunta durante un brote, o para proteger especies valiosas, como aves de zoológico de los virus altamente virulentos, como el H5N1.^{58,291,518} La vacunación en Estados

Unidos está restringida y requiere aprobación del veterinario estatal, y en el caso de las vacunas de H5 y H7 se requiere aprobación del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés).

Durante los brotes, los virus de HPAI suelen erradicarse a través del sacrificio de las bandadas infectadas, en combinación con otras medidas como control de movimiento, cuarentenas e incluso vacunación.⁴⁷¹ También es importante controlar los insectos y roedores, desechar el material contaminado y limpiar y desinfectar profundamente.

En el caso de los mamíferos, la prevención consta de evitar el contacto cercano con aves infectadas o sus tejidos. Mantener encerrados a los animales susceptibles podría ser de utilidad durante los brotes en aves.

Morbilidad y mortalidad

Aves

La exposición a virus de influenza y los patrones de secreción entre aves silvestres son procesos complejos y probablemente reflejan su exposición a distintos hábitats, así como la gregaredad y otros factores de índole social y la inmunidad preexistente.^{9,113} Las tasas de infección con LPAI reportadas oscilan entre <1 % a más de 40 %, y las tasas de seroprevalencia de <1 % a más del 95 %, por lo general con tasas mucho más altas en aves de medios acuáticos que especies terrestres.^{8,9,84,89,110-113,115,119,128,129,134,135,522-525} En algunos estudios se han reportado tasas de infección más altas en aves jóvenes que en las adultas (p. ej., garcetas y garzas jóvenes en criaderos, o patos jóvenes).^{84,110,114-116} La prevalencia de virus de LPAI también puede ser más alta durante algunas temporadas, como en áreas de parada de finales de verano antes de la migración, cuando la densidad de aves es alta y los polluelos recién salidos del cascarón aún no han desarrollado inmunidad.⁵²⁶ Actualmente, los datos de seguimiento sugieren que las poblaciones de aves silvestres portadoras del virus de HPAI H5N1 sin eventos de mortalidad inusuales son raras.^{227,364}

La prevalencia de virus gripales en aves de corral difiere entre los distintos países, pero las aves de corral comerciales criadas en confinamiento en países desarrollados suelen estar libres de virus de LPAI y de HPAI.³ Incluso en estas regiones, los virus de HPAI podrían estar presentes en bandadas de jardín, mercados de aves vivas y fuentes similares.³ Los brotes de HPAI son infrecuentes en condiciones ordinarias, mientras que los brotes de LPAI suelen producirse con mayor frecuencia. Sin embargo, la presencia continua de virus de HPAI H5 de linaje asiático en las aves de corral incrementa el riesgo de brotes en todo el mundo. Estos virus H5N1 suelen volver a surgir durante las temporadas más frías en las áreas endémicas.^{527,528}

La influenza aviar difiere en gravedad, en función de la especie de ave, así como del virus. Los virus de LPAI suelen causar procesos infecciosos leves o infecciones asintomáticas en aves, como pollos y patos, pero los brotes

pueden ser más graves cuando hay infecciones concurrentes u otros factores agravantes.^{2,58,180} En ocasiones se observa una alta mortalidad en avestruces jóvenes con virus de LPAI o de HPAI, aunque las aves adultas parecen verse solo levemente afectadas por ambos.^{10,183,185-189}

Los virus de HPAI suelen causar una mortalidad alta que incrementa con rapidez en bandadas de pollos y pavos, con tasas de morbilidad y mortalidad acumulativas que pueden acercarse al 90 al 100 %.^{2,12} Algunos informes sugieren que los virus H5N8 de linaje asiático podrían propagarse a un ritmo levemente más lento entre las bandadas de pollos que los virus H5N1, y que el cuadro clínico podría ser un poco menos grave.^{529,530} Las aves que sobreviven a un brote de HPAI suelen quedar en malas condiciones y no comienzan a poner de nuevo hasta al cabo de varias semanas. Las tasas de morbilidad y mortalidad a veces pueden acercarse al 100 % en otras aves domésticas y silvestres también; sin embargo, la susceptibilidad varía enormemente, y algunas especies, como las aves acuáticas, no tienden a verse gravemente afectadas.^{32,132,149,152,153,165-171,175,461,484} Algunos virus H5N1 de linaje asiático provocan cuadros clínicos graves incluso en las aves acuáticas, y la introducción de estos virus podría verse anticipada por muertes inusuales en aves silvestres (p. ej., cisnes en Europa y recientemente cuervos en Paquistán).^{1,32,46,144,145,147, 150,154,364,365,471} Miles de pájaros murieron en algunos brotes, como uno que se produjo en el lago Qinghai de China en 2005.⁵³¹ Las muertes de aves silvestres también se han asociado con algunas reagrupaciones de H5 de linaje asiático, como virus H5N8, en Asia.^{138,139,158,161-163,221,223,485}

Mamíferos

Los cerdos parecen infectarse con relativa frecuencia con virus de influenza aviar proveniente de aves, a menudo con consecuencias leves, incluso cuando el virus es del grupo de HPAI H5N1 de linaje asiático.^{1,5,17,19,36,39,46,99,151,193-195,197-201,253,415} Se han reportado bajos niveles de exposición para el H5N1, H9N2 y otros subtipos en algunas áreas endémicas, y la seroprevalencia de estos virus oscila normalmente entre < 1 % y 5 % y a veces más, con tasas de detección del virus entre <1 % y 7,5 % en cerdos durante brotes de H5N1 en aves de corral.^{17,36,99,193-195,197-201,229,276,277,415,532} En algunos estudios en que se reportó seroprevalencia de virus H5N1 se estudiaron cerdos en barrios pobres donde se les alimenta con cadáveres de aves y otros restos orgánicos, y en un estudio egipcio, ocho de once muestras provinieron de una sola piara.³⁶

Las infecciones con virus de HPAI H5N1 reportadas en gatos domésticos y felinos de zoológico grandes oscilaron entre asintomáticas a letales, mientras que gatos infectados con fines experimentales desarrollaron un cuadro clínico grave con alta mortalidad.^{23-26,29,31,32,37,191,233,235,488} No se encontraron gatos seropositivos en partes de Austria y Alemania donde se han encontrado estos virus en aves silvestres, aunque se detectaron bajas concentraciones volumétricas en 8 % de 25 gatos en Egipto, y 73 % de 11

gatos en un estudio sin publicar de Tailandia.^{18,229,533} Recientemente, en un estudio de más de 900 gatos sanos en el noreste de China se reportó que aproximadamente 2 % tenía anticuerpos a virus H5N1, por medio de la prueba IH, pero ningún suero reaccionó en un análisis de microneutralización usado como medida de confirmación.⁵³⁴ En otro estudio abarcador, en que se examinaron 700 gatos callejeros, se halló que un número muy bajo de sueros (tres gatos) reaccionaron a virus H5N1 en ambos análisis serológicos, y un número mayor de gatos (18) tenía anticuerpos de virus H9N2.²⁵⁵

Se han reportado varios virus de influenza aviar en perros, aunque en algunos casos, podría haber poca información acerca de las consecuencias de la infección. Aunque hay un informe de un caso mortal de HPAI H5N1 en un perro, las infecciones experimentales han sido leves o sintomáticas en esta especie, excepto cuando el método de inoculación evadió los mecanismos de defensa normales de las vías respiratorias altas.^{30,34,237,238,488} Encuestas informaron la presencia de anticuerpos al virus H5N1 en un 25 % de perros durante brotes en Tailandia, 4 % de 25 perros en Egipto (concentraciones volumétricas bajas) y en un 1 % de los perros callejeros en mercados vivos y granjas de aves de corral en China, con confirmación viral de infección de dos perros en China por RCP.^{18,35,229} También se han aislado virus H9N2 de linaje euroasiático en perros,⁴³ y estudios en China arrojaron índices de seroprevalencia a estos virus que oscilaban entre <5 % (con muestras de infección en 0,4 % de los perros por TI-RCP) y 20 a 45 % en diversas poblaciones caninas.^{35,43} También existen rastros serológicos de exposición a virus H10N8 en unos cuantos perros salvajes que vivían cerca de mercados de aves de corral, aunque se desconoce si el virus provoca enfermedad en perros.²⁸³

Los efectos de los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático en los équidos todavía no se han logrado precisar, pero en estudios de Egipto se reportó que aproximadamente el 25 % de los burros y caballos tenían resultados seropositivos.^{20,229} Se han reportado infecciones letales con estos virus en ocasiones en otras especies, como perros mapache, civetas de palma y visones, aunque se desconocen los detalles.^{27,28,31,33} Otros virus de influenza aviar han causado brotes en visones. En 1984, un virus de H10N4 afectó a 33 granjas de visón en Suecia, con una tasa de morbilidad de casi el 100 % y una tasa de mortalidad del 3 %.^{1,31} Sin embargo, un brote de H9N2 entre visones en China se reportó como leve, sin mortalidad elevada.²⁰⁴ Los visones en otras granjas chinas también tenían anticuerpos contra virus N9N2.^{204,254} La gravedad en los visones se cree que está influenciada por coinfecciones y otros factores.^{1,31,100,104,535,536}

Infecciones en humanos

Periodo de incubación

La mayoría de las infecciones zoonóticas causadas por virus de HPAI H5N1 de linaje asiático parecen manifestarse

en aproximadamente cinco días, aunque el periodo de incubación en algunos casos podría llegar a durar ocho e incluso 17 días.^{205,209} Estimaciones del periodo de incubación promedio de los virus H7N9 zoonóticos han variado de tres días (en dos análisis, en que se estudió un amplio número de casos) a cinco a seis días, con un margen de uno a trece días.^{391,418,419,537,538}

Signos clínicos

Virus de HPAI H5N1 de linaje asiático

La mayoría de las infecciones de virus de HPAI H5N1 de linaje asiático han sido graves.^{12,108,328} Los síntomas iniciales suelen ser fiebre alta y síntomas de las vías respiratorias altas, parecidos a la gripe estacional humana, aunque algunos pacientes también podrían mostrar sangrado de las mucosas o signos del sistema digestivo, como diarrea, vómito y dolor abdominal.^{205,209,539} Los síntomas respiratorios no siempre están presentes al momento del diagnóstico; dos pacientes de Vietnam tuvieron encefalitis aguda sin síntomas que indicaran compromiso de las vías respiratorias.⁵⁴⁰ De manera similar, un paciente de Tailandia al principio solo tuvo fiebre y diarrea.⁵⁴⁰ A menudo se desarrollan síntomas de las vías respiratorias bajas (como dolor torácico, disnea, taquipnea) poco después del inicio del cuadro clínico.^{205,209} A veces las secreciones respiratorias y el esputo contienen sangre.²⁰⁵ La mayoría de los pacientes se deterioran rápidamente, y las complicaciones serias, como insuficiencia cardíaca, renopatía, encefalitis y falla multiorgánica, son comunes en etapas avanzadas.^{205,209,539} Se han reportado en ocasiones casos más leves, en particular en niños.^{328,541}

Otros virus de HPAI H5 de linaje asiático

Tres infecciones con virus de HPAI H5N6 de linaje asiático en adultos mayores resultaron serias, con fiebre y síntomas respiratorios graves en al menos dos pacientes.³¹³⁻³¹⁵ Uno de estos dos casos resultó letal; el otro paciente requirió ventilación mecánica, pero se recuperó al tratarse con oseltamivir y antibióticos (no se han publicado los detalles del tercer caso).^{314,315} Un niño infectado con virus H5N6 tuvo un cuadro patológico leve pero pronto se recuperó.³¹³⁻³¹⁵

Virus de LPAI H9N2 de linaje euroasiático

La mayoría de las patologías causadas por virus H9N2 han sido reportadas en niños y bebés.^{108,328-334} Estos casos usualmente eran leves y muy parecidos a la gripe humana, con síntomas de las vías respiratorias altas, fiebre y, en algunos casos, síntomas del sistema digestivo (mayormente vómito y dolor abdominal) y deshidratación leve.^{108,328-334} Todos estos pacientes, incluido un bebé de tres meses con linfoma linfoblástico agudo,³³⁴ se recuperaron sin mayores complicaciones. También se reportaron síntomas de las vías respiratorias altas parecidos a los de la gripe en dos adultos, una mujer de 35 años y un hombre de 75 años de edad.³³⁰ Se observó un cuadro respiratorio de las vías respiratorias bajas que se convirtió en insuficiencia respiratoria en una mujer de

47 años quien tenía enfermedad de injerto contra huésped crónica y bronquiolitis obliterante después de un trasplante de médula ósea, y que estaba recibiendo terapia inmunodepresora.³³⁴ La mujer sobrevivió después del tratamiento con fármacos antivirales, antibióticos para la neumonía y tratamiento de apoyo, pero requirió administración de oxígeno a largo plazo tras el alta.

Virus de LPAI H7N9 zoonóticos en China de 2013 a 2016

La mayoría de los casos clínicos causados por virus H7N9 en China han sido serios hasta la fecha.^{14,15,260,411,542,543} Los síntomas más comunes han sido fiebre y tos, aunque un número importante de pacientes también mostró disnea o hemoptisis, y la mayoría de los casos confirmados en laboratorio desarrollaron neumonía grave (frecuentemente complicada por edema pulmonar fulminante y falla multiorgánica).^{412,537,544} Una minoría de los pacientes tuvo diarrea y vómito, aunque la congestión y la rinorrea nasal no fueron síntomas iniciales.^{537,545} La conjuntivitis (síntoma común entre otros virus de influenza aviar) y la encefalitis no eran comunes.⁵⁴⁵ En la mayoría de los casos, la condición de los pacientes se deterioraba rápidamente después de manifestarse los síntomas iniciales.^{537,545} Se identificaron infecciones bacterianas concurrentes en algunos pacientes, que podrían haber contribuido al cuadro clínico.^{412,537}

Algunos casos sin complicaciones estuvieron caracterizados por síntomas leves de las vías respiratorias superiores o fiebre como síntoma único, en particular en casos pediátricos.^{260,418,537,543,545,546} Se ha reportado como mínimo una infección asintomática en un adulto,^{411,537} y estudios serológicos en trabajadores avícolas sugieren la posibilidad de casos leves o asintomáticos adicionales.^{354,547-550}

Otros virus de influenza aviar

Se han reportado patologías leves, con conjuntivitis y síntomas de las vías respiratorias superiores, en una serie de personas infectadas con diversos virus de LPAI o de HPAI H7 y un virus H10N7.^{101,291,319-327,336} Un virus de HPAI N7N7, que causó solo leves síntomas en la mayoría de las personas, provocó edema pulmonar fulminante agudo que condujo a la muerte y otras complicaciones en una persona que de lo contrario estaba sana.³²¹ Sus síntomas iniciales incluyeron una fiebre alta insistente y cefalea, sin síntomas de insuficiencia respiratoria. El virus aislado de este caso había acumulado un número importante de mutaciones, mientras que los virus de la mayoría de las demás personas infectadas no, y además causó patología grave en hurones y ratones infectados de forma experimental.^{305,321} Se reportó también un cuadro patológico grave (neumonía) en una persona infectada con un virus H7N2 de LPAI; sin embargo, este paciente tenía condiciones médicas subyacentes serias, incluida infección con VIH e infección con el complejo de *Mycobacterium avium*.³¹⁸ Dicho paciente fue hospitalizado, pero se recuperó sin tratamiento antivírico. Una mujer de 20 años de edad en China infectada con un virus H6N1

desarrolló fiebre alta y tos persistentes, que evolucionó a disnea, con muestras radiológicas de patología de las vías respiratorias bajas.³¹⁷ Tuvo una recuperación sin mayores complicaciones después de tratarse con oseltamivir y antibióticos. Se reportó patología de las vías respiratorias bajas con evolución en algunos casos a insuficiencia de múltiples órganos y choque septicémico en tres personas con infecciones de H10N8 en China.^{316,335} Hubo dos casos letales, uno de un paciente de 73 años de edad que tenía otras afecciones subyacentes, y otro de 75 años de edad. El tercer paciente, de 55 años de edad, logró recuperarse con ventilación mecánica y tratamiento con diversos fármacos, como oseltamivir. Los otros dos pacientes también habían recibido dicho fármaco.

Pruebas diagnósticas

Los virus de influenza aviar podrían detectarse por medio de muestras de las vías respiratorias bajas o superiores, en función del foco de la infección.^{12,209,264} Se suele utilizar la TI-RCP como análisis primario de los virus de HPAI H5N1 de linaje asiático.²⁰⁹ Los análisis de TI-RCP también se han mencionado en publicaciones de virus de gripe H7N9 que provocaron brotes en China.^{418,551,552} Aunque es posible aislar el virus, el proceso es más lento.^{553,554} La resistencia antiviral puede evaluarse por medio de pruebas fenotípicas o genéticas a fin de detectar los marcadores moleculares de resistencia, aunque estos estudios solo están disponibles en un número limitado de laboratorios y toma varios días realizarlos.⁵⁵⁴ Las pruebas de nuevas formas de virus de influenza suelen realizarse por laboratorios de salud pública estatales, regionales o nacionales y, en algunos casos, por laboratorios referenciales capaces de manejar patógenos humanos peligrosos, como los virus de HPAI H5N1.^{12,209}

Durante el diagnóstico de rutina de influenza, análisis que permitan identificar la presencia de influenza tipo A, pero no detecten las hemaglutininas en los virus de influenza humana comunes, podrían indicar la presencia de virus nuevos y posiblemente zoonóticos.¹² Los kits de pruebas diagnósticas rápidas de tipo comercial usados para las infecciones de influenza humana estacional pueden no detectar los virus de influenza aviar.^{12,553-558}

Se recurre a la serología en los estudios epidemiológicos, y en ocasiones en el diagnóstico retrospectivo de algún caso.³⁹⁰ El análisis de microneutralización se considera el análisis más fiable para detectar anticuerpos contra los virus de influenza aviar en humanos,^{209,328} aunque se han utilizado también otros análisis serológicos (p. ej., inhibición de la hemaglutinación).^{554,559} No se produjo seroconversión en algunos virus de influenza aviar, incluso en casos confirmados por virología.^{324,327} La seroconversión podría también variar conforme a la gravedad del cuadro clínico (ya la prueba): aunque los adultos con patología grave causada por el virus H7N9 en China sufrieron seroconversión, los

análisis volumétricos eran muy limitados o no estaban disponibles en algunos casos pediátricos leves.⁵⁶⁰

Tratamiento

El tratamiento de la influenza aviar podría variar, en función de la gravedad del caso. Además del tratamiento de los síntomas, puede incluir diversos fármacos, como antibióticos, para tratar o prevenir la neumonía bacteriana secundaria, y antivirales.^{561,562} Dos grupos de medicamentos antivirales —los adamantanos (amantadina, rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir, peramivir y laninamivir)— resultan eficaces contra algunos virus influenza de tipo A, aunque algunos de ellos (peramivir y laninamivir) no están certificados en todos los países.^{78,448,553,558,563-566} Es posible además que produzcan efectos secundarios, como problemas del sistema digestivo y del sistema nervioso central, en particular en el caso de algunos fármacos.^{553,558} Los medicamentos antivirales son más eficaces si se comienzan a administrar en las primeras 48 horas después de que comiencen los síntomas clínicos, aunque podrían usarse en casos graves o de alto riesgo que se atienden por primera vez después de este periodo.^{448,553,558,563-566} Oseltamivir, que es el medicamento antiviral más usado, parece incrementar las probabilidades de supervivencia en pacientes infectados con virus H5N1 y H7N9 de linaje asiático, en particular si se administra en las primeras etapas.^{209,539,540,567,568}

La resistencia antiviral puede desarrollarse con rapidez en virus de influenza, y podría incluso surgir durante el tratamiento.^{1,78,558,569} En la actualidad, los virus de HPAI H5N7 de linaje asiático suelen responder a oseltamivir y a menudo (aunque no siempre) son resistentes a los adamantanos.^{12,209,527,570} Aunque se ha reportado resistencia al zanamivir y al oseltamivir, actualmente esto es infrecuente.^{12,209,527,570} Asimismo, los virus de LPAI H7N9 suelen responder a oseltamivir, y todas las cepas aisladas de H7N9 en humanos han contenido una mutación que sugiere resistencia a los adamantanos.^{261,362,544} Se han descrito virus resistentes a oseltamivir en cepas de tipo H7N9.^{362,544} Un estudio reciente permitió documentar bajos niveles de resistencia a inhibidores de la neuraminidasa en virus de influenza aviar en aves silvestres.⁵⁷¹

Prevención

Las medidas de protección contra los virus de influenza aviar zoonóticos incluyen control de la fuente del virus (p. ej., erradicar los virus de HPAI, clausurar los mercados con aves infectadas); evitar el contacto con animales enfermos, animales que se sabe que están infectados y sus entornos; emplear buenas medidas de higiene y saneamiento (p. ej., lavarse las manos); y usar equipo de protección personal (EPP) donde corresponda.^{12,205,392} Aunque el EPP recomendado puede variar en función de la situación y riesgo de enfermedad, podría incluir protección respiratoria y ocular, como respiradores y gafas protectoras, así como ropa protectora, como guantes.^{12,499,572} Se deben lavar las manos

con agua y jabón antes de comer, beber, fumar o frotarse los ojos.⁴⁹⁹

Debido a que se han encontrado virus de HPAI en carne y huevos de varias especies avícolas,^{71,178,379-385,454,573-577} son importantes las prácticas establecidas de manejo de alimentos al trabajar con productos avícolas crudos o aves de caza silvestres en áreas endémicas, y se deben cocinar completamente todos los productos avícolas antes de consumirse.^{12,499,578} Las precauciones y métodos de cocción recomendados para eliminar *la salmonella* y otros patógenos avícolas en la carne bastan para eliminar los virus de influenza aviar.¹² Los huevos se deben cocinar completamente hasta que la yema y la clara estén firmes.^{12,499} Las aves silvestres se deben observar a la distancia, pues podrían estar infectadas con algunos virus, y los cazadores no deben manipular ni consumir presas enfermas.⁴⁹⁹ Se han desarrollado vacunas contra H5N1 para humanos en caso de una epidemia, pero estas no son para uso de rutina.^{12,579}

Varias recomendaciones más detalladas para grupos específicos con riesgo de exposición (p. ej., personas que sacrifican aves infectadas, biólogos a campo y cazadores), han sido publicadas por algunas agencias nacionales como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), el Departamento del Interior y el Centro Nacional de Encuesta Geológicas de la Sanidad de Animales Silvestres de los EE.UU.,^{499,572,580} así como organizaciones internacionales, tales como la Organización Mundial de la Salud. En algunos casos, las recomendaciones podrían incluir profilaxis antiviral (p. ej., para personas que sacrifican aves infectadas con virus de HPAI H5N1 de linaje asiático) o vacunación contra la influenza humana para reducir el riesgo de reagrupación entre virus de influenza humana y animal.^{12,45,540} Las personas que se enfermen deben informar a su médico si tuvieron exposición a virus de influenza aviar.

Morbilidad y mortalidad

Influenza aviar de tipo H5N1

Entre 1997 y septiembre de 2015, hubo casi 850 infecciones humanas confirmadas por análisis de laboratorio con virus H5N1 de linaje asiático; la infección se produjo generalmente como resultado de contacto cercano con aves de corral.¹⁶ Las patologías causadas por virus H5N1 han sido raras por lo general; sin embargo, estos virus se han encontrado en aves de corral (incluidas pequeñas bandadas de traspatio) durante más de una década, derivando en altos niveles de exposición humana. Se ha observado un mayor número de infecciones humanas recientemente en Egipto, posiblemente debido a la prevalencia de ciertas cepas del virus.⁵⁸¹ La mayoría de los pacientes con enfermedad causada por virus H5N1 han sido jóvenes y no tenían enfermedades predisponentes.²⁰⁹ La tasa de letalidad en todos los casos confirmados por laboratorio reportados por la OMS ha sido consistentemente de 59 a 60 % en los últimos años.^{13,16,312} Asimismo, en un resumen de casos confirmados, probables y sospechados de H5N1 documentados a nivel

mundial entre 2006 a 2010 se halló que el 56 % de los casos fueron mortales.⁵⁸² Sin embargo, la tasa de letalidad difiere entre países y grupos de pacientes.^{539,582-586} La tasa es más baja en niños pequeños que en adultos,^{582,586,587} así como en pacientes con síntomas más leves al momento del diagnóstico.⁵⁸⁷ En un estudio se halló que la rinorrea estaba vinculada a un mayor índice de supervivencia, posiblemente debido a que era un indicador de casos más leves o patología de las vías respiratorias altas.⁵⁸⁶ Por otro lado, los retrasos en el tratamiento con antivirales (oseltamivir) se asociaron a un peor pronóstico.⁵⁸⁶ La tasa de letalidad de casos parece ser particularmente baja en Egipto, donde el 28 % de los casos confirmados, sospechados y probables fueron letales entre 2006 y 2010, y la edad media de los pacientes era de seis años.⁵⁸² La edad joven, que suele asociarse a un diagnóstico temprano, así como también factores relacionados con el tratamiento, y la virulencia de los virus en circulación, podrían ser factores en la tasa relativamente alta de supervivencia.^{582,586,587}

Se han reportado anticuerpos contra virus H5N1 en algunas poblaciones de aves de corral expuestas que no tienen antecedentes de enfermedad grave causada por H5N1, lo cual ha alimentado especulaciones sobre la probabilidad de infecciones asintomáticas o leves.^{229,339,340,343,352,588-591} La mayoría de los estudios han reportado índices de seroprevalencia de 0 % a 5 %, y algunos han reportado niveles más altos, y un metanálisis de otros estudios publicados antes de 2013 sugiere que la seroprevalencia general es de aproximadamente 1 a 2 % o menos.^{229,339,340,343,344,351,352,354} Factores como reactividad cruzada con virus de influenza humana en análisis serológicos o seroconversión insuficiente a algunos virus aviarios podrían influir en las estimaciones de exposición, y la verdadera prevalencia de los casos leves sigue siendo incierta y controvertida. También se han reconocido casos confirmados en laboratorio, asintomáticos o leves poco frecuentes.^{328,541,593} El tratamiento inmediato con fármacos antivirales podría haber sido un factor en algunos de estos casos; sin embargo, un niño sufrió síntomas de las vías respiratorias altas y tuvo una recuperación sin mayores complicaciones tras recibir tratamiento antibiótico exclusivamente.^{541,582,586,587} Estudios prospectivos de Nigeria y Tailandia permitieron documentar instancias excepcionales de seroconversión a virus de influenza aviar H5, aunque no se logró hallar evidencia viral de influenza aviar durante cuadros clínicos semejantes a la gripe.^{338,340,342} Se esperaría que la presencia de casos más leves reduzca la tasa de letalidad de casos. Sin embargo, es posible que algunos casos graves se hayan obviado o se hayan atribuido a otros procesos patológicos; por lo cual, se desconoce el efecto neto de los casos sin diagnosticar que pueda haber.

Otros virus H5 de linaje asiático

Tres enfermedades causadas por virus H5N6 de linaje asiático en pacientes de 49 años de edad o mayores fueron graves; sin embargo, una infección pediátrica fue leve.³¹³⁻³¹⁵

Uno de los dos casos publicados en los adultos mayores produjo la muerte; la otra persona se recuperó con tratamiento intensivo.^{313,314}

Influenza aviar H7N9

Aproximadamente 680 casos clínicos confirmados en laboratorio, con al menos 275 de instituciones, habían sido causados por virus de LPAI H7N9 en China (o en personas viajando a China), desde septiembre del 2015.¹⁶ Ocurrieron principalmente en tres oleadas hasta la fecha; la primera consistió en aproximadamente 130 casos entre febrero y mayo de 2013, la segunda de octubre de 2013 a mayo de 2014 y la tercera comenzó en otoño de 2015, con casos esporádicos reportados entre brotes.^{14,15,260,261,263,549} Este virus H7N9 se encuentra circulando a un nivel subclínico entre las aves de corral, y las enfermedades humanas se han asociado mayormente con mercados de aves vivas, aunque las granjas infectadas también han producido al menos una enfermedad humana.^{15,264,390-392,549,594-596} Durante la primera oleada, el sacrificio de aves vivas en mercados mayoristas y la clausura de mercados con limpieza y desinfección se asociaron a reducciones en el número de casos humanos.³⁹² Sin embargo, muchos mercados vivos no fueron clausurados, o se reabrieron después de estar cerrados brevemente.²⁶¹ Desde entonces se ha reportado contaminación ambiental a niveles importantes con virus H7N9 en algunos mataderos y plantas de procesamiento de aves, que han pasado a reemplazar los mercados de aves vivas o han servido de alternativas en algunas áreas.⁵⁴⁹

Muchos de los casos clínicos conocidos se han presentado en pacientes de edad avanzada.⁵⁴² Durante la primera oleada, 55 % de los pacientes tenían más de 59 años.³⁹¹ Los hombres de edad avanzada estaban sobrerrepresentados en las áreas urbanas, especialmente en lugares donde su rol familiar tradicional resultaba en una mayor exposición a productos avícolas vivos de venta minorista; sin embargo, en las áreas rurales, los hombres no fueron significativamente más afectados que las mujeres.^{391,597} La mayoría de los casos reportados en adultos (incluidos adultos jóvenes y de edad media) han sido serios, mientras que muchos casos de niños fueron leves.^{15,260,264,411,537,542,543} Algunos casos pueden haber sido atenuados gracias a un tratamiento inmediato con oseltamivir, otros casos leves se presentaron en personas admitidas al hospital para fines de observación únicamente, o se identificaron después de que la persona se recuperara.^{260,537,543,546} Análisis de casos al mes de octubre de 2014 incluyen informes de tasas de letalidad de aproximadamente un 36 % a un 48 % en pacientes hospitalizados confirmados por análisis de laboratorio durante las primeras dos oleadas,^{15,260,264,550}; en estos casos, el riesgo de muerte entre pacientes hospitalizados incrementaba de manera importante con la edad.^{260,550} Se han reportado enfermedades concurrentes o predisponentes en un número importante de pacientes (p. Ej., 45 % de los casos en la primera oleada), aunque también se produjeron casos

serios y muertes en personas que habían estado sanas.^{260,264,363,391,411,418,537,542,598} Se ha sugerido que la demora en el tratamiento con medicamentos antivirales podría ser un factor en la alta tasa de letalidad.^{537,545}

Aún se está evaluando la probabilidad de infecciones adicionales leves o asintomáticas sin diagnosticar. En la mayoría de los casos, no había muestras virales de exposición entre contactos de pacientes que desarrollaron síntomas semejantes a la gripe. Algunos de los casos leves conocidos se identificaron a través de muestreos virales nacionales de personas con enfermedad parecida a la gripe.^{260,264,543} Sin embargo, estas muestras se obtienen de personas que acuden a centros de atención primaria con cuadros clínicos parecidos a los de la gripe, y es posible que algunos casos hayan sido pasados desapercibidos.⁵⁴³ En algunos estudios serológicos no se encontró reactividad de H7N9 en trabajadores de mercados avícolas, personal médico, contactos entre pacientes y otras poblaciones.^{261,417,419,599-601} Sin embargo, diversos estudios han permitido detectar concentraciones volumétricas de anticuerpos de virus H7N9 en hasta el 17 % de los trabajadores avícolas o de mercados avícolas; dos de estos estudios documentaron incrementos recientes en la seroprevalencia.^{354,547-549} Estos estudios informan que las tasas de seroprevalencia son bajas (≤ 1 %) en la población general,^{547,548} y un estudio documentó además una seroprevalencia baja en veterinarios (2 %).³⁵⁴ Aunque la reactividad cruzada con otros virus H7 que pueden circular en las aves de corral sea posible, estos estudios sugieren la posibilidad de que infecciones leves o asintomáticas pueden haber ocurrido en trabajadores avícolas. A raíz de ello, algunos autores han sugerido que la tasa de letalidad en todos los casos sintomáticos podría ser tan bajo como <1 % a 3 %, si se tienen en cuenta también los casos más leves; sin embargo, estas estimaciones poseen un alto grado de incertidumbre.^{260,550}

Virus de influenza aviar H9N2

Los casos clínicos causados por virus H9N2 de linaje euroasiático se han reportado mayormente en niños.^{12,16,108,195,328-333} La mayoría de los casos, incluido una infección en un bebé inmuno-deficiente, han sido leves, y estuvieron seguidos de una recuperación sin complicaciones. Se reportó enfermedad grave en un adulto con afecciones médicas subyacentes.³³⁴ Muchos estudios serológicos han hallado anticuerpos de virus H9N2 en <1 % a 5 % de los grupos expuestos a aves de corral en regiones endémicas; sin embargo, en algunos estudios se han reportado altos índices de seroprevalencia, incluido el 9 % de trabajadores agrícolas en Bulgaria, 11 % de trabajadores avícolas y 23 % de trabajadores de mercados de aves vivas en China, 56 % de trabajadores de mercados de aves vivas en Hong Kong y 48 % de los trabajadores avícolas en Paquistán.^{195,338-341,343,344,347,349,354,591,602,603} Una revisión y metanálisis bibliográfico, que incluyó datos de exposiciones a todos los virus H9N2 a nivel mundial tanto en el hemisferio oriental

como el occidental (es decir, no solo los virus H9N2 de linaje euroasiático), arrojó una seroprevalencia media del 5 % por medio de la prueba de IH.⁶⁰⁴ En el caso de los análisis de microneutralización, la tasa de seroprevalencia media fue del 3 % (margen de <1 % a 9 %) si se utilizan los límites empleados por los autores de cada estudio, 0,3 % (margen de 0,1% a 1,4 %) si se ajustaran dichos límites a los recomendados por la Organización Mundial de la Salud. En un estudio prospectivo de adultos con exposición a aves de corral en regiones rurales de Tailandia se reportaron instancias poco comunes de seroconversión a virus H9, pero las dos personas objeto de la seroconversión no reportaron estar enfermas, y no se detectaron virus de influenza aviar en otras personas con enfermedad parecida a la gripe.³³⁸

Otros virus de influenza aviar

A excepción de los virus H7N9 en China, la mayoría de las infecciones reportadas con virus H7 en personas sanas han sido leves, ya sea si estuvieron causadas por virus de HPAI o de LPAI; sin embargo, un virus HPAI H7N7 provocó un cuadro patológico letal en una persona sana, y afectó a otros solo de manera leve.^{101,291,319-326} Aunque se han reportado síntomas leves en trabajadores avícolas infectados con un virus H10N7 en Australia,³²⁷ virus de tipo H10N8 causaron una infección letal en dos pacientes de edad avanzada en China y enfermedad grave en una persona de 55 años de edad.^{316,335} Una joven mujer infectada con un virus H6N1 en China mostró signos de complicaciones de las vías respiratorias bajas, pero se recuperó sin tratamiento.^{316,317} La presencia de anticuerpos de varios subtipos, en general con una prevalencia baja, en personas expuestas a aves de corral o acuáticas, podría sugerir la posibilidad de otras infecciones no reconocidas.^{195,328,338,340,345-353,603,605-608} La susceptibilidad (o seroconversión) podría diferir conforme al virus: 3,8 % de los trabajadores avícolas durante un brote de LPAI H7N3 en Italia en 2003 sufrieron seroconversión, pero no se identificó ninguna persona con resultado seropositivo en muestras de sueros obtenidas durante epidemias de H7N1 de 1999 a 2002.⁶⁰⁶ Se reportó seroconversión inusual de virus H6, H7 y H12 en estudios prospectivos de adultos con exposición a aves de corral en Camboya y áreas rurales de Tailandia, pero no se identificó ningún caso clínico.^{338,353}

Recursos en internet

Canadian Food Inspection Agency [CFIA]. Fact Sheet - Avian Influenza

<http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/ai/fact-sheet/eng/1356193731667/1356193918453>

CFIA Notifiable Avian Influenza Hazard Specific Plan
<http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/ai/hazard-specific-plan/eng/1374504359532/1374504482294>

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

Department of the Interior. Appendix H: Employee Health and Safety Guidance for Avian Influenza Surveillance and Control Activities in Wild Bird Populations
<http://www.doi.gov/emergency/pandemicflu/appendix-h.cfm>

Public Health Agency of Canada (PHAC). Influenza
<http://www.phac-aspc.gc.ca/influenza/index-eng.php>

PHAC. Pathogen Safety Data Sheets
<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/index-eng.php>

The Merck Manual
<http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>

The Merck Veterinary Manual
<http://www.merckmanuals.com/vet/index.html>

United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS).
<http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/aphis/home/>

USDA APHIS. Biosecurity for the Birds
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/birdbiosecurity/

United States Geological Survey (USGS). 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

USGS National Wildlife Health Center. Wildlife Health Bulletin #05-03 (with recommendations for field biologists, hunters and others regarding contact with wild birds)
http://www.nwhc.usgs.gov/publications/wildlife_health_bulletins/WHB_05_03.jsp

World Health Organization. Zoonotic Influenza
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/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-code/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 virosis. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Influenza; p. 155-72.

2. Swayne DE. Avian influenza. In: Foreign animal diseases. Boca Raton, FL: United States Animal Health Association; 2008. p. 137-46.

3. Swayne DE. Overview of avian influenza. In: Aiello SE, Moses MA, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2012. Available at: http://www.merckmanuals.com/vet/poultry/avian_influenza/overview_of_avian_influenza.html?qt=&sc=&alt=. Accessed 13 June 2014.

4. United States 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.

5. Brown IH (OIE/FAO/EU International Reference Laboratory for Avian Influenza). Influenza virus infections of pigs. Part 1: swine, avian & human influenza viruses [online]. Available at: <http://www.pighealth.com/influenza.htm>. Accessed 31 Dec 2006.

6. 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(8):814-9.

7. Fouchier RA, Munster VJ. Epidemiology of low pathogenic avian influenza viruses in wild birds. Rev Sci Tech. 2009;28(1):49-58.

8. Marchenko VY, Alekseev AY, Sharshov KA, Petrov VN, Silko NY, Susloparov IM, Tserennorov D, Otgonbaatar D, Savchenko IA, Shestopalov AM. Ecology of influenza virus in wild bird populations in Central Asia. Avian Dis. 2012;56(1):234-7.

9. Brown IH. Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, and Africa, 2006-2009. Avian Dis. 2010;54(1 Suppl):187-93.

10. Swayne DE. Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. Avian Dis. 2007;51(1 Suppl):242-9.

11. World Organization for Animal Health (OIE). Terrestrial animal health code [online]. Paris: OIE; 2014. Avian influenza. Available at: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_avian_influenza_viruses.htm. Accessed 4 Oct 2014.

12. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Avian flu [Website online]. CDC; 2014 Jan. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/>. Accessed 13 June 2014.

13. World Health Organization [WHO]. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 27 June 2014. WHO; 2014. Available at: http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interfa

[ce/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_27june14.pdf](#). Accessed 25 Sept. 2014.

14. World Health Organization (WHO). Confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO. Report 17 - data in WHO/HQ as of 08 April 2014. WHO; 2014. Available at http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/17_ReportWebH7N9Number_20140408.pdf. Accessed 10 Jun 2014.

15. World Health Organization [WHO]. WHO risk assessment. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus 27 June 2014. WHO; 2014 Jun. Available at: http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/riskassessment_h7n9_27june14.pdf. Accessed 25 Sept 2014.

16. World Health Organization [WHO]. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 4 September 2015. 2015. WHO; 2015 Sept. Available at: www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_04_September_2015.pdf. Accessed 15 Nov 2015.

17. 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(16):10821-5.

18. Butler D. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it? *Nature*. 2006;439(7078):773.

19. 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.

20. Abdel-Moneim AS, Abdel-Ghany AE, Shany SA. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J Biomed Sci*. 2010;17:25.

21. 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(10):1925-33.

22. Enserink M, Kaiser J. Virology. Avian flu finds new mammal hosts. *Science*. 2004;305(5689):1385.

23. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2189-91.

24. Klopfleisch 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(3):261-8.

25. 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(4):681-3.

26. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):699-701.

27. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. List of species affected by H5N1 (avian influenza) [online]. USGS; 2013 May. Available at: http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_chart.jsp. Accessed 16 June 2014.

28. 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.

29. Yingst SL, Saad MD, Felt SA. Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1295-7.

30. 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(11):1744-7.

31. Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev Sci Tech*. 2009;28(1):137-59.

32. 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.

33. 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.

34. Chen Y, Zhong G, Wang G, Deng G, Li Y, Shi J, Zhang Z, Guan Y, Jiang Y, Bu Z, Kawaoka Y, Chen H. Dogs are highly susceptible to H5N1 avian influenza virus. *Virology*. 2010;405(1):15-9.

35. Su S, Zhou P, Fu X, Wang L, Hong M, Lu G et al. Virological and epidemiological evidence of avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets, China: A threat to human health? *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1644-6.

36. El-Sayed A, Awad W, Fayed A, Hamann HP, Zschock M. Avian influenza prevalence in pigs, Egypt. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(4):726-7.

37. He S, Shi J, Qi X, Huang G, Chen H, Lu C. Lethal infection by a novel reassortant H5N1 avian influenza A virus in a zoo-housed tiger. *Microbes Infect.* 2015;17(1):54-61.
38. Lin HT, Wang CH, Chueh LL, Su BL, Wang LC. Influenza A(H6N1) Virus in Dogs, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2154-7.
39. Li X, Fu Y, Yang J, Guo J, He J, Guo J, Weng S, Jia Y, Liu B, Li X, Zhu Q, Chen H. Genetic and biological characterization of two novel reassortant H5N6 swine influenza viruses in mice and chickens. *Infect Genet Evol.* 2015 [Epub ahead of print].
40. Song QQ, Zhang FX, Liu JJ, Ling ZS, Zhu YL, Jiang SJ, Xie ZJ. Dog to dog transmission of a novel influenza virus (H5N2) isolated from a canine. *Vet Microbiol.* 2013;161(3-4):331-3.
41. Hai-Xia F, Yuan-Yuan L, Qian-Qian S, Zong-Shuai L, Feng-Xia Z, Yan-Li Z, Shi-Jin J, Zhi-Jing X. Interspecies transmission of canine influenza virus H5N2 to cats and chickens by close contact with experimentally infected dogs. *Vet Microbiol.* 2014;170(3-4):414-7.
42. Zhan GJ, Ling ZS, Zhu YL, Jiang SJ, Xie ZJ. Genetic characterization of a novel influenza A virus H5N2 isolated from a dog in China. *Vet Microbiol.* 2012;155(2-4):409-16.
43. Sun X, Xu X, Liu Q, Liang D, Li C, He Q, Jiang J, Cui Y, Li J, Zheng L, Guo J, Xiong Y, Yan J. Evidence of avian-like H9N2 influenza A virus among dogs in Guangxi, China. *Infect Genet Evol.* 2013;20:471-5.
44. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature.* 2005;437(7060):889-93.
45. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol.* 2003;84(Pt 9):2285-92.
46. 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.
47. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe.* 2010;7(6):440-51.
48. 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.
49. Vana G, Westover KM. Origin of the 1918 Spanish influenza virus: a comparative genomic analysis. *Mol Phylogenet Evol.* 2008;47(3):1100-10.
50. 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(5):741-6.
51. 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(1):56-8.
52. Zhang YB, Chen JD, Xie JX, Zhu WJ, Wei CY, Tan LK, Cao N, Chen Y, Zhang MZ, Zhang GH, Li SJ. Serologic reports of H3N2 canine influenza virus infection in dogs in Northeast China. *J Vet Med Sci.* 2013.
53. Li S, Shi Z, Jiao P, Zhang G, Zhong Z, Tian W, Long LP, Cai Z, Zhu X, Liao M, Wan XF. Avian-origin H3N2 canine influenza A viruses in southern China. *Infect Genet Evol.* 2010;10(8):1286-8.
54. Bunpapong N, Nonthabenjawan N, Chaiwong S, Tangwangvivat R, Boonyapisitsopa S, Jairak W, Tuanudom R, Prakairungnamthip D, Suradhat S, Thanawongnuwech R, Amonsin A. Genetic characterization of canine influenza A virus (H3N2) in Thailand. *Virus Genes.* 2014;48(1):56-63.
55. Brown IH. History and epidemiology of swine influenza in Europe. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:133-46.
56. 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(1):71-85.
57. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses a North American perspective. *Adv Virus Res.* 2008;72:127-54.
58. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2015. Avian influenza. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf. Accessed 1 Jul 2015.
59. Tong S, Li Y, Rivailler P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(11):4269-74.
60. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003657.
61. Soda K, Asakura S, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H. H9N2 influenza virus acquires intravenous pathogenicity on the introduction of a pair of di-basic amino acid residues at the cleavage site of the hemagglutinin and consecutive passages in chickens. *Virol J.* 2011;8:64.
62. Wood GW, Banks J, Strong I, Parsons G, Alexander DJ. An avian influenza virus of H10 subtype that is highly pathogenic for chickens, but lacks multiple basic amino acids at the haemagglutinin cleavage site. *Avian Pathol.* 1996;25(4):799-806.
63. Gohrbandt S, Veits J, Breithaupt A, Hundt J, Teifke JP, Stech O, Mettenleiter TC, Stech J. H9 avian influenza reassortant with engineered polybasic cleavage site displays

a highly pathogenic phenotype in chicken. *J Gen Virol.* 2011;92(Pt 8):1843-53.

64. Bonfante F, Fusaro A, Zanardello C, Patrono LV, De NR, Maniero S, Terregino C. Lethal nephrotropism of an H10N1 avian influenza virus stands out as an atypical pathotype. *Vet Microbiol.* 2014;173(3-4):189-200.

65. Veits J, Weber S, Stech O, Breithaupt A, Graber M, Gohrbandt S, Bogs J, Hundt J, Teifke JP, Mettenleiter TC, Stech J. Avian influenza virus hemagglutinins H2, H4, H8, and H14 support a highly pathogenic phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(7):2579-84.

66. Wong SS, Yoon SW, Zanin M, Song MS, Oshansky C, Zaraket H, Sonnberg S, Rubrum A, Seiler P, Ferguson A, Krauss S, Cardona C, Webby RJ, Crossley B. Characterization of an H4N2 influenza virus from quails with a multibasic motif in the hemagglutinin cleavage site. *Virology.* 2014;468-470C:72-80.

67. 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(17):11412-21.

68. Pelzel AM, McCluskey BJ, Scott AE. Review of the highly pathogenic avian influenza outbreak in Texas, 2004. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(12):1869-75.

69. Grebe KM, Yewdell JW, Bennink JR. Heterosubtypic immunity to influenza A virus: where do we stand? *Microbes Infect.* 2008;10(9):1024-9.

70. Swayne DE. Principles for vaccine protection in chickens and domestic waterfowl against avian influenza: emphasis on Asian H5N1 high pathogenicity avian influenza. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1081:174-81.

71. Swayne DE, Suarez DL. Current developments in avian influenza vaccines, including safety of vaccinated birds as food. *Dev Biol (Basel).* 2007;130:123-33.

72. Marangon S, Cecchinato M, Capua I. Use of vaccination in avian influenza control and eradication. *Zoonoses Public Health.* 2008;55(1):65-72.

73. Kapczynski DR, Swayne DE. Influenza vaccines for avian species. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:133-52.

74. Lee CW, Saif YM. Avian influenza virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2009;32(4):301-10.

75. Sylte MJ, Suarez DL. Influenza neuraminidase as a vaccine antigen. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:227-41.

76. Samji T. Influenza A: understanding the viral life cycle. *Yale J Biol Med.* 2009;82(4):153-9.

77. Ma W, Richt JA. Swine influenza vaccines: current status and future perspectives. *Anim Health Res Rev.* 2010;11(1):81-96.

78. 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.

79. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. *Veterinary virology.* San Diego, CA: Academic Press Inc.; 1987. Orthomyxoviridae; p. 473-84.

80. Ramey AM, Pearce JM, Ely CR, Guy LM, Irons DB, Derksen DV, Ip HS. Transmission and reassortment of avian influenza viruses at the Asian-North American interface. *Virology.* 2010;406(2):352-9.

81. Pearce JM, Ramey AM, Ip HS, Gill RE, Jr. Limited evidence of trans-hemispheric movement of avian influenza viruses among contemporary North American shorebird isolates. *Virus Res.* 2010;148(1-2):44-50.

82. Reeves AB, Pearce JM, Ramey AM, Ely CR, Schmutz JA, Flint PL, Derksen DV, Ip HS, Trust KA. Genomic analysis of avian influenza viruses from waterfowl in western Alaska, USA. *J Wildl Dis.* 2013;49(3):600-10.

83. Ramey AM, Pearce JM, Flint PL, Ip HS, Derksen DV, Franson JC, Petrula MJ, Scotton BD, Sowl KM, Wege ML, Trust KA. Intercontinental reassortment and genomic variation of low pathogenic avian influenza viruses isolated from northern pintails (*Anas acuta*) in Alaska: examining the evidence through space and time. *Virology.* 2010;401(2):179-89.

84. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: past and present. *Avian Dis.* 2010;54(1 Suppl):394-8.

85. Wille M, Robertson GJ, Whitney H, Bishop MA, Runstadler JA, Lang AS. Extensive geographic mosaicism in avian influenza viruses from gulls in the northern hemisphere. *PLoS One.* 2011;6(6):e20664.

86. Hall JS, TeSlaa JL, Nashold SW, Halpin RA, Stockwell T, Wentworth DE, Dugan V, Ip HS. Evolution of a reassortant North American gull influenza virus lineage: drift, shift and stability. *Virol J.* 2013;10:179.

87. Dusek RJ, Hallgrímsson GT, Ip HS, Jonsson JE, Sreevatsan S, Nashold SW et al. North Atlantic migratory bird flyways provide routes for intercontinental movement of avian influenza viruses. *PLoS One.* 2014;9(3):e92075.

88. Pearce JM, Ramey AM, Flint PL, Koehler AV, Fleskes JP, Franson JC, Hall JS, Derksen DV, Ip HS. Avian influenza at both ends of a migratory flyway: characterizing viral genomic diversity to optimize surveillance plans for North America. *Evol Appl.* 2009;2:457-68.

89. Tonnessen R, Kristoffersen AB, Jonassen CM, Hjortaas MJ, Hansen EF, Rimstad E, Hauge AG. Molecular and epidemiological characterization of avian influenza viruses from gulls and dabbling ducks in Norway. *Virol J.* 2013;10:112.

90. Huang Y, Wille M, Dobbin A, Walzthoni NM, Robertson GJ, Ojkic D, Whitney H, Lang AS. Genetic structure of avian influenza viruses from ducks of the

Atlantic flyway of North America. PLoS One. 2014;9(1):e86999.

91. Ramey AM, Reeves AB, Sonsthagen SA, TeSlaa JL, Nashold S, Donnelly T, Casler B, Hall JS. Dispersal of H9N2 influenza A viruses between East Asia and North America by wild birds. *Virology*. 2015;482:79-83.

92. Hall JS, Hallgrímsson GT, Suwannanarn K, Sreevatsen S, Ip HS, Magnusdóttir E, TeSlaa JL, Nashold SW, Dusek RJ. Avian influenza virus ecology in Iceland shorebirds: intercontinental reassortment and movement. *Infect Genet Evol*. 2014;28:130-6.

93. Gonzalez-Reiche AS, Perez DR. Where do avian influenza viruses meet in the Americas? *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):1025-33.

94. Mathieu C, Moreno V, Pedersen J, Jeria J, Agredo M, Gutierrez C, Garcia A, Vasquez M, Avalos P, Retamal P. Avian influenza in wild birds from Chile, 2007-2009. *Virus Res*. 2015;199:42-5.

95. Bulach D, Halpin R, Spiro D, Pomeroy L, Janies D, Boyle DB. Molecular analysis of H7 avian influenza viruses from Australia and New Zealand: genetic diversity and relationships from 1976 to 2007. *J Virol*. 2010;84(19):9957-66.

96. Curran JM, Ellis TM, Robertson ID. Surveillance of Charadriiformes in northern Australia shows species variations in exposure to avian influenza virus and suggests negligible virus prevalence. *Avian Dis*. 2014;58(2):199-204.

97. Hoque MA, Burgess GW, Cheam AL, Skerratt LF. Epidemiology of avian influenza in wild aquatic birds in a biosecurity hotspot, North Queensland, Australia. *Prev Vet Med*. 2015;118(1):169-81.

98. Yassine HM, Lee CW, Saif YM. Interspecies transmission of influenza A viruses between swine and poultry. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;370:227-40.

99. Tremblay D, Allard V, Doyon JF, Bellehumeur C, Spearman JG, Harel J, Gagnon CA. Emergence of a new swine H3N2 and pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus reassortant in two Canadian animal populations, mink and swine. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4386-90.

100. Hinshaw VS, Bean WJ, Webster RG, Rehg JE, Fiorelli P, Early G, Geraci JR, St Aubin DJ. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol*. 1984;51(3):863-5.

101. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EP, Chen L et al. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*. 2005;310(5747):482-5.

102. 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.

103. Gagnon CA, Spearman G, Hamel A, Godson DL, Fortin A, Fontaine G, Tremblay D. Characterization of a Canadian mink H3N2 influenza A virus isolate genetically

related to triple reassortant swine influenza virus. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):796-9.

104. 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.

105. Enserink M. Epidemiology. Horse flu virus jumps to dogs. *Science*. 2005;309(5744):2147.

106. 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.

107. 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 U S A*. 2004;101(28):10452-7.

108. Krauss S, Stallknecht DE, Negovetich NJ, Niles LJ, Webby RJ, Webster RG. Coincident ruddy turnstone migration and horseshoe crab spawning creates an ecological 'hot spot' for influenza viruses. *Proc Biol Sci*. 2010;277(1699):3373-9.

109. Tolf C, Bengtsson D, Rodrigues D, Latorre-Margalef N, Wille M, Figueiredo ME, Jankowska-Hjortaaas M, Germundsson A, Duby PY, Lebarbenchon C, Gauthier-Clerc M, Olsen B, Waldenstrom J. Birds and viruses at a crossroad--surveillance of influenza A virus in Portuguese waterfowl. *PLoS One*. 2012;7(11):e49002.

110. Parmley J, Lair S, Leighton FA. Canada's inter-agency wild bird influenza survey. *Integr Zool*. 2009;4(4):409-17.

111. Germundsson A, Madslie KI, Hjortaaas MJ, Handeland K, Jonassen CM. Prevalence and subtypes of influenza A viruses in wild waterfowl in Norway 2006-2007. *Acta Vet Scand*. 2010;52:28.

112. Ely CR, Hall JS, Schmutz JA, Pearce JM, Terenzi J, Sedinger JS, Ip HS. Evidence that life history characteristics of wild birds influence infection and exposure to influenza A viruses. *PLoS One*. 2013;8(3):e57614.

113. Lebarbenchon C, Sreevatsan S, Ramakrishnan MA, Poulson R, Goekjian V, Di Matteo JJ, Wilcox B, Stallknecht DE. Influenza A viruses in American White Pelican (*Pelecanus erythrorhynchos*). *J Wildl Dis*. 2010;46(4):1284-9.

114. Siembieda JL, Johnson CK, Cardona C, Anchell N, Dao N, Reisen W, Boyce W. Influenza A viruses in wild birds of the Pacific flyway, 2005-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(8):793-800.

115. Roslaia IG, Roslaiaikov GE, Lvov DK. [Isolation of influenza A viruses and detection of antibodies in common herons (*Ardea cinera*) nesting in the lower Amur]. *Ekol Virusov*. 1975;3:138-42.

116. Wille M, Huang Y, Robertson GJ, Ryan P, Wilhelm SI, Fifield D et al. Evaluation of seabirds in

Newfoundland and Labrador, Canada, as hosts of influenza A viruses. *J Wildl Dis.* 2014;50(1):98-103.

117. Piaggio AJ, Shriner SA, VanDalen KK, Franklin AB, Anderson TD, Kolokotronis SO. Molecular surveillance of low pathogenic avian influenza viruses in wild birds across the United States: inferences from the hemagglutinin gene. *PLoS One.* 2012;7(12):e50834.

118. Kang HM, Jeong OM, Kim MC, Kwon JS, Paek MR, Choi JG, Lee EK, Kim YJ, Kwon JH, Lee YJ. Surveillance of avian influenza virus in wild bird fecal samples from South Korea, 2003-2008. *J Wildl Dis.* 2010;46(3):878-88.

119. Brown J, Poulson R, Carter D, Lebarbenchon C, Pantin-Jackwood M, Spackman E, Shepherd E, Killian M, Stallknecht D. Susceptibility of avian species to North American H13 low pathogenic avian influenza viruses. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):969-75.

120. Verhagen JH, Majoor F, Lexmond P, Vuong O, Kasemir G, Lutterop D, Osterhaus AD, Fouchier RA, Kuiken T. Epidemiology of influenza A virus among black-headed gulls, the Netherlands, 2006-2010. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):138-41.

121. Kawaoka Y, Yamnikova S, Chambers TM, Lvov DK, Webster RG. Molecular characterization of a new hemagglutinin, subtype H14, of influenza A virus. *Virology.* 1990;179(2):759-67.

122. Nolting J, Fries AC, Slemons RD, Courtney C, Hines N, Pedersen J. Recovery of H14 influenza A virus isolates from sea ducks in the Western Hemisphere. *PLoS Curr.* 2012;4:RRN1290.

123. Fries AC, Nolting JM, Bowman AS, Killian ML, Wentworth DE, Slemons RD. Genomic analyses detect Eurasian-lineage H10 and additional H14 influenza A viruses recovered from waterfowl in the Central United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(4):493-8.

124. Boyce WM, Schobel S, Dugan VG, Halpin R, Lin X, Wentworth DE, Lindsay LL, Mertens E, Plancarte M. Complete genome sequence of a reassortant H14N2 avian influenza virus from California. *Genome Announc.* 2013;1(4).

125. Fereidouni SR, Harder TC, Globig A, Starick E. Failure of productive infection of mallards (*Anas platyrhynchos*) with H16 subtype of avian influenza viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(6):613-6.

126. 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 Respir Viruses.* 2009;3(1):1-14.

127. Brown JD, Luttrell MP, Berghaus RD, Kistler W, Keeler SP, Howey A, Wilcox B, Hall J, Niles L, Dey A, Knutsen G, Fritz K, Stallknecht DE. Prevalence of antibodies to type A influenza virus in wild avian species using two serologic assays. *J Wildl Dis.* 2010;46(3):896-911.

128. Thinh TV, Gilbert M, Bunpapong N, Amonsin A, Nguyen DT, Doherty PF, Jr., Huyvaert KP. Avian influenza viruses in wild land birds in northern Vietnam. *J Wildl Dis.* 2012;48(1):195-200.

129. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus AD, Fouchier RA. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science.* 2006;312(5772):384-8.

130. Stallknecht DE, Brown JD. Wild birds and the epidemiology of avian influenza. *J Wildl Dis.* 2007;43 Suppl:S15-20.

131. Abolnik C. A current review of avian influenza in pigeons and doves (Columbidae). *Vet Microbiol.* 2014;170(3-4):181-96.

132. Nemeth NM, Oesterle PT, Poulson RL, Jones CA, Tompkins SM, Brown JD, Stallknecht DE. Experimental infection of European starlings (*Sturnus vulgaris*) and house sparrows (*Passer domesticus*) with pandemic 2009 H1N1 and swine H1N1 and H3N2 triple reassortant influenza vFiebig2011 viruses. *J Wildl Dis.* 2013;49(2):437-40.

133. Goyal SM, Jindal N, Chander Y, Ramakrishnan MA, Redig PT, Sreevatsan S. Isolation of mixed subtypes of influenza A virus from a bald eagle (*Haliaeetus leucocephalus*). *Virology.* 2010;7:174.

134. Fuller TL, Saatchi SS, Curd EE, Toffelmier E, Thomassen HA, Buermann W, DeSante DF, Nott MP, Saracco JF, Ralph C, Alexander JD, Pollinger JP, Smith TB. Mapping the risk of avian influenza in wild birds in the US. *BMC Infect Dis.* 2010;10:187.

135. Slusher MJ, Wilcox BR, Luttrell MP, Poulson RL, Brown JD, Yabsley MJ, Stallknecht DE. Are passerine birds reservoirs for influenza A viruses? *J Wildl Dis.* 2014;50(4):792-809.

136. Fuller TL, Ducatez MF, Njabo KY, Couacy-Hymann E, Chasar A, Aplogan GL, Lao S, Awoume F, Tehou A, Langeois Q, Krauss S, Smith TB. Avian influenza surveillance in Central and West Africa, 2010-2014. *Epidemiol Infect.* 2015;143(10):2205-12.

137. Kim HR, Kwon YK, Jang I, Lee YJ, Kang HM, Lee EK, Song BM, Lee HS, Joo YS, Lee KH, Lee HK, Baek KH, Bae YC. Pathologic changes in wild birds infected with highly pathogenic avian influenza A(H5N8) viruses, South Korea, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):775-80.

138. Verhagen JH, van der Jeugd HP, Nolet BA, Slaterus R, Kharitonov SP, de Vries PP, Vuong O, Majoor F, Kuiken T, Fouchier RA. Wild bird surveillance around outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus in the Netherlands, 2014, within the context of global flyways. *Euro Surveill.* 2015;20(12).. pii: 21069.

139. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: influenza A-Tern South Africa--1961. *J Hyg (Lond).* 1966;64(3):309-20.

140. Gaidet N, Cattoli G, Hammoumi S, Newman SH, Hagemeyer W, Takekawa JY et al. Evidence of infection by

H5N2 highly pathogenic avian influenza viruses in healthy wild waterfowl. *PLoS Pathog.* 2008;4(8):e1000127.

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(1):17-9.

142. 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(11):1650-6.

143. 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(1-2):9-16.

144. Teifke JP, Klopfleisch 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(2):137-43.

145. Ellis TM, Leung CY, Chow MK, Bissett LA, Wong W, Guan Y, Malik Peiris JS. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathol.* 2004;33(4):405-12.

146. 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(5738):1206.

147. 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(2):568-72.

148. 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(11):1663-70.

149. 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(9):4892-901.

150. 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(7):1267-79.

151. 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(1):14-24.

152. 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(11):1720-4.

153. Khan SU, Berman L, Haider N, Gerloff N, Rahman MZ, Shu B et al. Investigating a crow die-off in January-February 2011 during the introduction of a new clade of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 into Bangladesh. *Arch Virol.* 2014;159(3):509-18.

154. Siengsanon 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.

155. Chang H, Dai F, Liu Z, Yuan F, Zhao S, Xiang X, Zou F, Zeng B, Fan Y, Duan G. Seroprevalence survey of avian influenza A (H5) in wild migratory birds in Yunnan Province, Southwestern China. *Virol J.* 2014;11:18.

156. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Update on avian influenza findings in the Pacific flyway. Available at: http://www.aphis.usda.gov/wps/portal/?uril=wcm:path:/aphis/content/library/sa_our_focus/sa_animal_health/sa_animal_disease_information/sa_avian_health. Accessed 6 Feb 2015.

157. Shin JH, Woo C, Wang SJ, Jeong J, An IJ, Hwang JK, Jo SD, Yu SD, Choi K, Chung HM, Suh JH, Kim SH. Prevalence of avian influenza virus in wild birds before and after the HPAI H5N8 outbreak in 2014 in South Korea. *J Microbiol.* 2015;53(7):475-80.

158. Lee DH, Torchetti MK, Winker K, Ip HS, Song CS, Swayne DE. Intercontinental spread of Asian-origin H5N8 to North America through Beringia by migratory birds. *J Virol.* 2015;89(12):6521-4.

159. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Bowes V, Hisanaga T, Handel K, Alexandersen S. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Sci Rep.* 2015;5:9484.

160. Ip HS, Torchetti MK, Crespo R, Kohrs P, DeBruyn P, Mansfield KG et al. Novel Eurasian highly pathogenic avian influenza A H5 viruses in wild birds, Washington, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):886-90.

161. Bouwstra R, Heutink R, Bossers A, Harders F, Koch G, Elbers A. Full-Genome sequence of influenza A(H5N8) virus in poultry linked to sequences of strains from Asia, the Netherlands, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):872-4.

162. Hill SC, Lee YJ, Song BM, Kang HM, Lee EK, Hanna A, Gilbert M, Brown IH, Pybus OG. Wild waterfowl migration and domestic duck density shape the epidemiology of highly pathogenic H5N8 influenza in the Republic of Korea. *Infect Genet Evol.* 2015 [Epub ahead of print].

163. Kwon YK, Joh SJ, Kim MC, Sung HW, Lee YJ, Choi JG, Lee EK, Kim JH. Highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the commercial domestic ducks of South Korea. *Avian Pathol.* 2005;34(4):367-70.
164. Alexander DJ, Parsons G, Manvell RJ. Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathol.* 1986;15(4):647-62.
165. Perkins LE, Swayne DE. Pathobiology of A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) avian influenza virus in seven gallinaceous species. *Vet Pathol.* 2001;38(2):149-64.
166. Wood JM, Webster RG, Nettles VF. Host range of A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *Avian Dis.* 1985;29(1):198-207.
167. van der Goot JA, van BM, Koch G, de Jong MC. Variable effect of vaccination against highly pathogenic avian influenza (H7N7) virus on disease and transmission in pheasants and teals. *Vaccine.* 2007;25(49):8318-25.
168. Wood GW, Parsons G, Alexander DJ. Replication of influenza A viruses of high and low pathogenicity for chickens at different sites in chickens and ducks following intranasal inoculation. *Avian Pathol.* 1995;24(3):545-51.
169. Alexander DJ, Allan WH, Parsons DG, Parsons G. The pathogenicity of four avian influenza viruses for fowls, turkeys and ducks. *Res Vet Sci.* 1978;24(2):242-7.
170. Westbury HA, Turner AJ, Kovesdy L. The pathogenicity of three Australian fowl plague viruses for chickens, turkeys and ducks. *Vet Microbiol.* 1979;4:223-34.
171. Sturm-Ramirez KM, Hulse-Post DJ, Govorkova EA, Humberd J, Seiler P, Puthavathana P et al. Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *J Virol.* 2005;79(17):11269-79.
172. 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(1):52-7.
173. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humberd J, Seiler P, Govorkova EA, Krauss S et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(30):10682-7.
174. Kishida N, Sakoda Y, Isoda N, Matsuda K, Eto M, Sunaga Y, Umemura T, Kida H. Pathogenicity of H5 influenza viruses for ducks. *Arch Virol.* 2005;150(7):1383-92.
175. Tian G, Zhang S, Li Y, Bu Z, Liu P, Zhou J, Li C, Shi J, Yu K, Chen H. Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology.* 2005;341(1):153-62.
176. Webster RG, Webby RJ, Hoffmann E, Rodenberg J, Kumar M, Chu HJ, Seiler P, Krauss S, Songserm T. The immunogenicity and efficacy against H5N1 challenge of reverse genetics-derived H5N3 influenza vaccine in ducks and chickens. *Virology.* 2006;351(2):303-11.
177. Beato MS, Toffan A, De Nardi R., Cristalli A, Terregino C, Cattoli G, Capua I. A conventional, inactivated oil emulsion vaccine suppresses shedding and prevents viral meat colonisation in commercial (Pekin) ducks challenged with HPAI H5N1. *Vaccine.* 2007;25(20):4064-72.
178. Middleton D, Bingham J, Selleck P, Lowther S, Gleeson L, Lehrbach P, Robinson S, Rodenberg J, Kumar M, Andrew M. Efficacy of inactivated vaccines against H5N1 avian influenza infection in ducks. *Virology.* 2007;359(1):66-71.
179. Alexander DY. A review of avian influenza [monograph online]. Available at: http://www.esvv.unizh.ch/gent_abstracts/Alexander.html. * Accessed 30 Aug 2004.
180. Promed Mail. Avian influenza, ostriches - South Africa. Aug 7, 2004. Archive Number 20040807.2176. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 10 Jan 2007.
181. 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.
182. 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.
183. Shinde PV, Koratkar SS, Pawar SD, Kale SD, Rawankar AS, Mishra AC. Serologic evidence of avian influenza H9N2 and paramyxovirus type 1 infection in emus (*Dromaius novaehollandiae*) in India. *Avian Dis.* 2012;56(1):257-60.
184. Toffan A, Olivier A, Mancin M, Tuttoilmondo V, Facco D, Capua I, Terregino C. Evaluation of different serological tests for the detection of antibodies against highly pathogenic avian influenza in experimentally infected ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathol.* 2010;39(1):11-5.
185. Olivier AJ. Ecology and epidemiology of avian influenza in ostriches. *Dev Biol (Basel).* 2006;124:51-7.
186. 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(12):356.
187. Abolnik C, Olivier AJ, Grewar J, Gers S, Romito M. Molecular analysis of the 2011 HPAI H5N2 outbreak in ostriches, South Africa. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):865-79.
188. Howerth EW, Olivier A, Franca M, Stallknecht DE, Gers S. Pathobiology of highly pathogenic avian influenza virus H5N2 infection in juvenile ostriches from South Africa. *Avian Dis.* 2012;56(4 Suppl):966-8.

189. Ismail MM, El-Sabagh IM, Al-Ankari AR. Characterization and phylogenetic analysis of a highly pathogenic avian influenza H5N1 virus isolated from diseased ostriches (*Struthio camelus*) in the Kingdom of Saudi Arabia. *Avian Dis.* 2014;58(2):309-12.
190. Leschnik M, Weikel J, Mostl K, Revilla-Fernandez S, Wodak E, Bago Z, Vanek E, Benetka V, Hess M, Thalhammer JG. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(2):243-7.
191. 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.
192. Choi YK, Pascua PN, Song MS. Swine influenza viruses: an Asian perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:147-72.
193. Zhu H, Webby R, Lam TT, Smith DK, Peiris JS, Guan Y. History of swine influenza viruses in Asia. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:57-68.
194. 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(Pt 7):2035-41.
195. 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(1 Suppl):451-4.
196. Wang N, Zou W, Yang Y, Guo X, Hua Y, Zhang Q, Zhao Z, Jin M. Complete genome sequence of an H10N5 avian influenza virus isolated from pigs in central China. *J Virol.* 2012;86(24):13865-6.
197. Zhang G, Kong W, Qi W, Long LP, Cao Z, Huang L, Qi H, Cao N, Wang W, Zhao F, Ning Z, Liao M, Wan XF. Identification of an H6N6 swine influenza virus in southern China. *Infect Genet Evol.* 2011;11(5):1174-7.
198. 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.
199. Zhao G, Chen C, Huang J, Wang Y, Peng D, Liu X. Characterisation of one H6N6 influenza virus isolated from swine in China. *Res Vet Sci.* 2013;95(2):434-6.
200. He L, Zhao G, Zhong L, Liu Q, Duan Z, Gu M, Wang X, Liu X, Liu X. Isolation and characterization of two H5N1 influenza viruses from swine in Jiangsu Province of China. *Arch Virol.* 2013;158(12):2531-41.
201. Yu Z, Cheng K, Sun W, Xin Y, Cai J, Ma R et al. Lowly pathogenic avian influenza (H9N2) infection in Plateau pika (*Ochotona curzoniae*), Qinghai Lake, China. *Vet Microbiol.* 2014;173(1-2):132-5.
202. Zohari S, Neimanis A, Harkonen T, Moraes C, Valarcher JF. Avian influenza A(H10N7) virus involvement in mass mortality of harbour seals (*Phoca vitulina*) in Sweden, March through October 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(46). pii: 20967.
203. Peng L, Chen C, Kai-yi H, Feng-Xia Z, Yan-Li Z, Zong-Shuai L, Xing-xiao Z, Shi-Jin J, Zhi-Jing X. Molecular characterization of H9N2 influenza virus isolated from mink and its pathogenesis in mink. *Vet Microbiol.* 2015;176(1-2):88-96.
204. World Health Organization [WHO]. Avian influenza (“bird flu”) fact sheet [online]. WHO; 2014 Mar. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#humans. Accessed 13 June 2014.
205. 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.
206. 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(45):16936-41.
207. Guan Y, Smith GJ, Webby R, Webster RG. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):39-47.
208. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):279-90.
209. Kim JK, Seiler P, Forrest HL, Khalenkov AM, Franks J, Kumar M, Karesh WB, Gilbert M, Sodnomdarjaa R, Douangneun B, Govorkova EA, Webster RG. Pathogenicity and vaccine efficacy of different clades of Asian H5N1 avian influenza A viruses in domestic ducks. *J Virol.* 2008;82(22):11374-82.
210. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3(2):59-62.
211. 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(4):2191-8.
212. Zhao K, Gu M, Zhong L, Duan Z, Zhang Y, Zhu Y, Zhao G, Zhao M, Chen Z, Hu S, Liu W, Liu X, Peng D, Liu X. Characterization of three H5N5 and one H5N8 highly pathogenic avian influenza viruses in China. *Vet Microbiol.* 2013;163(3-4):351-7.
213. Gu M, Liu W, Cao Y, Peng D, Wang X, Wan H, Zhao G, Xu Q, Zhang W, Song Q, Li Y, Liu X. Novel reassortant highly pathogenic avian influenza (H5N5) viruses in domestic ducks, China. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(6):1060-3.

214. Zou W, Guo X, Li S, Yang Y, Jin M. Complete genome sequence of a novel natural recombinant H5N5 influenza virus from ducks in central China. *J Virol*. 2012;86(24):13878.
215. Zhao G, Gu X, Lu X, Pan J, Duan Z, Zhao K et al. Novel reassortant highly pathogenic H5N2 avian influenza viruses in poultry in China. *PLoS One*. 2012;7(9):e46183.
216. Nishi T, Okamatsu M, Sakurai K, Chu HD, Thanh LP, VAN NL, VAN HN, Thi DN, Sakoda Y, Kida H. Genetic analysis of an H5N2 highly pathogenic avian influenza virus isolated from a chicken in a live bird market in Northern Vietnam in 2012. *J Vet Med Sci*. 2014;76(1):85-7.
217. Liu CG, Liu M, Liu F, Lv R, Liu DF, Qu LD, Zhang Y. Emerging multiple reassortant H5N5 avian influenza viruses in ducks, China, 2008. *Vet Microbiol*. 2013;167(3-4):296-306.
218. Bi Y, Mei K, Shi W, Liu D, Yu X, Gao Z, Zhao L, Gao GF, Chen J, Chen Q. Two novel reassortants of avian influenza A (H5N6) virus in China. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 5):975-81.
219. European Food Safety Authority (EFSA). Highly pathogenic avian influenza A subtype H5N8. *EFSA J*. 2014;12(12):3941.
220. Jhung MA, Nelson DI. Outbreaks of avian influenza A (H5N2), (H5N8), and (H5N1) among birds--United States, December 2014-January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(4):111.
221. Clement T, Kutish GF, Nezworski J, Scaria J, Nelson E, Christopher-Hennings J, Diel DG. Complete genome sequence of a highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) associated with an outbreak in commercial chickens, Iowa, USA, 2015. *Genome Announc*. 2015;3(3).
222. Torchetti MK, Killian ML, Dusek RJ, Pedersen JC, Hines N, Bodenstern B, White CL, Ip HS. Novel H5 Clade 2.3.4.4 reassortant (H5N1) virus from a green-winged teal in Washington, USA. *Genome Announc*. 2015;3(2).
223. World Organization for Animal Health [OIE]. Summary of immediate notifications and follow-ups--2015. Highly pathogenic avian influenza. World Animal Health Information Database (WAHID) Interface [database online]. Available at: http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/Immsummary. Accessed 7 Jul 2015.
224. Weber TP, Stilianakis NI. Ecologic immunology of avian influenza (H5N1) in migratory birds. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1139-43.
225. Feare CJ. Role of wild birds in the spread of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 and implications for global surveillance. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):201-12.
226. Beato MS, Capua I. Transboundary spread of highly pathogenic avian influenza through poultry commodities and wild birds: a review. *Rev Sci Tech*. 2011;30(1):51-61.
227. Kwon YK, Thomas C, Swayne DE. Variability in pathobiology of South Korean H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus infection for 5 species of migratory waterfowl. *Vet Pathol*. 2010;47(3):495-506.
228. El-Sayed A, Prince A, Fawzy A, Nadra E, Abdou MI, Omar L, Fayed A, Salem M. Sero-prevalence of avian influenza in animals and human in Egypt. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(11):524-9.
229. Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, Kawaoka Y. Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):714-7.
230. Yamaguchi E, Sashika M, Fujii K, Kobayashi K, Bui VN, Ogawa H, Imai K. Prevalence of multiple subtypes of influenza A virus in Japanese wild raccoons. *Virus Res*. 2014;189:8-13.
231. 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(13):8950-5.
232. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van RD, van AG, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004;306(5694):241.
233. 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.
234. 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(1):176-83.
235. 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.
236. Giese M, Harder TC, Teifke JP, Klopffleisch 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(2):308-10.
237. Maas R, Tacke M, Ruuls L, Koch G, van RE, Stockhofe-Zurwieden N. Avian influenza (H5N1) susceptibility and receptors in dogs. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1219-21.
238. Reperant LA, van AG, 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(12):1835-41.

239. 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(7):1132-4.
240. Kim YI, Pascua PN, Kwon HI, Lim GJ, Kim EH, Yoon SW et al. Pathobiological features of a novel, highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3(10):e75.
241. Richard M, Herfst S, van den Brand JM, Lexmond P, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Koopmans M, Kuiken T, Fouchier RA. Low virulence and lack of airborne transmission of the Dutch highly pathogenic avian influenza virus H5N8 in ferrets. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129827.
242. Pulit-Penaloza JA, Sun X, Creager HM, Zeng H, Belser JA, Maines TR, Tumpey TM. Pathogenesis and transmission of novel HPAI H5N2 and H5N8 avian influenza viruses in ferrets and mice. *J Virol.* 2015 [Epub ahead of print].
243. 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.
244. 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.
245. Bi Y, Lu L, Li J, Yin Y, Zhang Y, Gao H, Qin Z, Zeshan B, Liu J, Sun L, Liu W. Novel genetic reassortants in H9N2 influenza A viruses and their diverse pathogenicity to mice. *Virol J.* 2011;8:505.
246. Fusaro A, Monne I, Salviato A, Valastro V, Schivo A, Amarín NM et al. Phylogeography and evolutionary history of reassortant H9N2 viruses with potential human health implications. *J Virol.* 2011;85(16):8413-21.
247. Dong G, Xu C, Wang C, Wu B, Luo J, Zhang H, Nolte DL, DeLiberto TJ, Duan M, Ji G, He H. Reassortant H9N2 influenza viruses containing H5N1-like PB1 genes isolated from black-billed magpies in Southern China. *PLoS One.* 2011;6(9):e25808.
248. Lindh E, Ek-Kommonen C, Vaananen VM, Vaheri A, Vapalahti O, Huovilainen A. Molecular epidemiology of H9N2 influenza viruses in Northern Europe. *Vet Microbiol.* 2014;172(3-4):548-54.
249. Body MH, Alrarawahi AH, Alhubsy SS, Saravanan N, Rajmony S, Mansoor MK. Characterization of low pathogenic avian influenza virus subtype H9N2 isolated from free-living Mynah birds (*Acridotheres tristis*) in the Sultanate of Oman. *Avian Dis.* 2015;59(2):329-34.
250. Vijaykrishna D, Smith GJ, Pybus OG, Zhu H, Bhatt S, Poon LL et al. Long-term evolution and transmission dynamics of swine influenza A virus. *Nature.* 2011;473(7348):519-22.
251. Zhou H, He SY, Sun L, He H, Ji F, Sun Y, Jia K, Ning Z, Wang H, Yuan L, Zhou P, Zhang G, Li S. Serological evidence of avian influenza virus and canine influenza virus infections among stray cats in live poultry markets, China. *Vet Microbiol.* 2015;175(2-4):369-73.
252. Amirsalehy H, Nili H, Mohammadi A. Can dogs carry the global pandemic candidate avian influenza virus H9N2? *Aust Vet J.* 2012;90(9):341-5.
253. Zhang K, Zhang Z, Yu Z, Li L, Cheng K, Wang T, Huang G, Yang S, Zhao Y, Feng N, Fu J, Qin C, Gao Y, Xia X. Domestic cats and dogs are susceptible to H9N2 avian influenza virus. *Virus Res.* 2013;175(1):52-7.
254. Karlsson EA, Engel GA, Feeroz MM, San S, Rompis A, Lee BP, Shaw E, Oh G, Schillaci MA, Grant R, Heidrich J, Schultz-Cherry S, Jones-Engel L. Influenza virus infection in nonhuman primates. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(10):1672-5.
255. Yu H, Cowling BJ, Feng L, Lau EH, Liao Q, Tsang TK et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet.* 2013;382(9887):138-45.
256. Liu T, Bi Z, Wang X, Li Z, Ding S, Bi Z et al. One family cluster of avian influenza A(H7N9) virus infection in Shandong, China. *BMC Infect Dis.* 2014;14:98.
257. Yang P, Pang X, Deng Y, Ma C, Zhang D, Sun Y et al. Surveillance for avian influenza A(H7N9), Beijing, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(12):2041-3.
258. Meng Z, Han R, Hu Y, Yuan Z, Jiang S, Zhang X, Xu J. Possible pandemic threat from new reassortment of influenza A(H7N9) virus in China. *Euro Surveill.* 2014;19(6).
259. To KK, Chan JF, Chen H, Li L, Yuen KY. The emergence of influenza A H7N9 in human beings 16 years after influenza A H5N1: a tale of two cities. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):809-21.
260. Lam TT, Wang J, Shen Y, Zhou B, Duan L, Cheung CL et al. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China. *Nature.* 2013;502(7470):241-4.
261. Lam TT, Zhou B, Wang J, Chai Y, Shen Y, Chen X et al. Dissemination, divergence and establishment of H7N9 influenza viruses in China. *Nature.* 2015;522(7554):102-5.
262. Zhao B, Zhang X, Zhu W, Teng Z, Yu X, Gao Y, Wu D, Pei E, Yuan Z, Yang L, Wang D, Shu Y, Wu F. Novel avian influenza A(H7N9) virus in tree sparrow, Shanghai, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):850-3.
263. Ling F, Chen E, Liu Q, Miao Z, Gong Z. Hypothesis on the source, transmission and characteristics of infection of avian influenza A (H7N9) virus - based on analysis of field epidemiological investigation and gene sequence analysis. *Zoonoses Public Health.* 2015;62(1):29-37.

264. Lebarbenchon C, Brown JD, Stallknecht DE. Evolution of influenza A virus H7 and N9 subtypes, eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(10):1635-8.
265. Pantin-Jackwood MJ, Miller PJ, Spackman E, Swayne DE, Susta L, Costa-Hurtado M, Suarez DL. Role of poultry in the spread of novel H7N9 influenza virus in China. *J Virol.* 2014;88(10):5381-90.
266. Jones JC, Sonnberg S, Kocer ZA, Shanmuganatham K, Seiler P, Shu Y, Zhu H, Guan Y, Peiris M, Webby RJ, Webster RG. Possible role of songbirds and parakeets in transmission of influenza A(H7N9) virus to humans. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(3):380-5.
267. Liu Y, Yang Z, Wang X, Chen J, Yao J, Song Y, Lin J, Han C, Duan H, Zhao J, Pan J, Xie J. Pigeons are resistant to experimental infection with H7N9 avian influenza virus. *Avian Pathol.* 2015;44(5):342-6.
268. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature.* 2013;501(7468):551-5.
269. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, Maines TR, Zeng H, Pappas C, Sun X, Carney PJ, Villanueva JM, Stevens J, Katz JM, Tumpey TM. Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature.* 2013;501(7468):556-9.
270. Xu L, Bao L, Deng W, Zhu H, Chen T, Lv Q et al. The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus. *Virol J.* 2013;10:253.
271. Zhou P, Hong M, Merrill MM, He H, Sun L, Zhang G. Serological report of influenza A (H7N9) infections among pigs in Southern China. *BMC Vet Res.* 2014;10(1):203.
272. Su S, Qi W, Chen J, Zhu W, Huang Z, Xie J, Zhang G. Seroepidemiological evidence of avian influenza A virus transmission to pigs in southern China. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):601-2.
273. Daly JM, Cullinane. Influenza infections [online]. In: Lekeux P, editor. *Equine respiratory diseases.* Ithaca NY: International Veterinary Information Service 189; 2013. Available at: http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/daly/chapter.asp?LA=1. Accessed 16 June 2014.
274. Rooney, JR. *Equine pathology.* Ames, IA: Iowa State University Press; 1996. Influenza; p. 36-8.
275. Zhang C, Xuan Y, Shan H, Yang H, Wang J, Wang K, Li G, Qiao J. Avian influenza virus H9N2 infections in farmed minks. *Virol J.* 2015;12(1):180.
276. van Riel D, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, Osterhaus AD, Kuiken T. Highly pathogenic avian influenza virus H7N7 isolated from a fatal human case causes respiratory disease in cats but does not spread systemically. *Am J Pathol.* 2010;177(5):2185-90.
277. Driskell EA, Jones CA, Berghaus RD, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Domestic cats are susceptible to infection with low pathogenic avian influenza viruses from shorebirds. *Vet Pathol.* 2013;50(1):39-45.
278. Hinshaw VS, Webster RG, Easterday BC, Bean WJ, Jr. Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infect Immun.* 1981;34(2):354-61.
279. Cheng K, Yu Z, Gao Y, Xia X, He H, Hua Y, Chai H. Experimental infection of dogs with H6N1 avian influenza A virus. *Arch Virol.* 2014;159(9):2275-82.
280. Su S, Qi W, Zhou P, Xiao C, Yan Z, Cui J, Jia K, Zhang G, Gray GC, Liao M, Li S. First evidence of H10N8 Avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets in Guangdong province, China. *Clin Infect Dis.* 2014;59(5):748-50.
281. Leyva-Grado VH, Mubareka S, Krammer F, Cardenas WB, Palese P. Influenza virus infection in guinea pigs raised as livestock, Ecuador. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1135-8.
282. Hall JS, Bentler KT, Landolt G, Elmore SA, Minnis RB, Campbell TA, Barras SC, Root JJ, Pilon J, Pablonia K, Driscoll C, Slate D, Sullivan H, McLean RG. Influenza infection in wild raccoons. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(12):1842-8.
283. Roberts NM, Henzler DJ, Clark L. Serologic evidence of avian influenza (H4N6) exposure in a wild-caught raccoon. *Avian Dis.* 2009;53(3):455-7.
284. Root JJ, Shriner SA, Bentler KT, Gidlewski T, Mooers NL, Ellis JW, Spraker TR, VanDalen KK, Sullivan HJ, Franklin AB. Extended viral shedding of a low pathogenic avian influenza virus by striped skunks (*Mephitis mephitis*). *PLoS One.* 2014;9(1):e70639.
285. Root JJ, Shriner SA, Bentler KT, Gidlewski T, Mooers NL, Spraker TR, VanDalen KK, Sullivan HJ, Franklin AB. Shedding of a low pathogenic avian influenza virus in a common synanthropic mammal--the cottontail rabbit. *PLoS One.* 2014;9(8):e102513.
286. Bailey CF. Experimental infection of raccoon, skunk, and thirteen-lined ground squirrels with avian-derived influenza A viruses University of Minnesota; 1983..
287. White VC. A review of influenza viruses in seals and the implications for public health. *US Army Med Dep J.* 2013; 45-50.
288. Anthony SJ, St Leger JA, Pugliares K, Ip HS, Chan JM, Carpenter ZW et al. Emergence of fatal avian influenza in New England harbor seals. *MBio.* 2012;3(4):e00166-12.
289. Blanc A, Ruchansky D, Clara M, Achaval F, Le BA, 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.
290. Ohishi K, Ninomiya A, Kida H, Park CH, Maruyama T, Arai T, Katsumata E, Tobayama T, Boltunov AN, Khuraskin LS, Miyazaki N. Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian

seals (*Phoca caspica*). *Microbiol Immunol*. 2002;46(9):639-44.

291. Nielsen O, Clavijo A, Boughen JA. Serologic evidence of influenza A infection in marine mammals of Arctic Canada. *J Wildl Dis*. 2001;37(4):820-5.

292. Driskell EA, Jones CA, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Avian influenza virus isolates from wild birds replicate and cause disease in a mouse model of infection. *Virology*. 2010;399(2):280-9.

293. Bui VN, Ogawa H, Xininigen, Karibe K, Matsuo K, Awad SS et al. H4N8 subtype avian influenza virus isolated from shorebirds contains a unique PB1 gene and causes severe respiratory disease in mice. *Virology*. 2012;423(1):77-88.

294. Nam JH, Kim EH, Song D, Choi YK, Kim JK, Poo H. Emergence of mammalian species-infectious and -pathogenic avian influenza H6N5 virus with no evidence of adaptation. *J Virol*. 2011;85(24):13271-7.

295. Driskell EA, Pickens JA, Humberd-Smith J, Gordy JT, Bradley KC, Steinhauer DA, Berghaus RD, Stallknecht DE, Howerth EW, Tompkins SM. Low pathogenic avian influenza isolates from wild birds replicate and transmit via contact in ferrets without prior adaptation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38067.

296. 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.

297. 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.

298. Aamir UB, Naeem 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.

299. 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(21):10854-63.

300. 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.

301. Shriner SA, VanDalen KK, Mooers NL, Ellis JW, Sullivan HJ, Root JJ, Pelzel AM, Franklin AB. Low-pathogenic avian influenza viruses in wild house mice. *PLoS One*. 2012;7(6):e39206.

302. Jin HK, Yamashita T, Ochiai K, Haller O, Watanabe T. Characterization and expression of the Mx1 gene in wild mouse species. *Biochem Genet*. 1998;36(9-10):311-22.

303. Tumpey TM, Szretter KJ, Van HN, Katz JM, Kochs G, Haller O, Garcia-Sastre A, Staeheli P. The Mx1 gene protects mice against the pandemic 1918 and highly lethal human H5N1 influenza viruses. *J Virol*. 2007;81(19):10818-21.

304. Nettles VF, Wood JM, Webster RG. Wildlife surveillance associated with an outbreak of lethal H5N2 avian influenza in domestic poultry. *Avian Dis*. 1985;29(3):733-41.

305. Henzler DJ, Kradel DC, Davison S, Ziegler AF, Singletary D, DeBok P, Castro AE, Lu H, Eckroade R, Swayne D, Lagoda W, Schmucker B, Nesselrodt A. Epidemiology, production losses, and control measures associated with an outbreak of avian influenza subtype H7N2 in Pennsylvania (1996-98). *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1022-36.

306. Shortridge KF, Gao P, Guan Y, Ito T, Kawaoka Y, Markwell D, Takada A, Webster RG. Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective. *Vet Microbiol*. 2000;74(1-2):141-7.

307. World Health Organization [WHO]. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO [online]. WHO;29 Aug 2013. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/index.html. Accessed 27 Sept 2013.

308. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect*. 2015 [Epub ahead of print].

309. Pan M, Gao R, Lv Q, Huang S, Zhou Z, Yang L et al. Human infection with a novel highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings. *J Infect*. 2015 [Epub ahead of print].

310. Yang ZF, Mok CK, Peiris JS, Zhong NS. Human infection with a novel avian influenza A(H5N6) virus. *N Engl J Med*. 2015;373(5):487-9.

311. Chen H, Yuan H, Gao R, Zhang J, Wang D, Xiong Y et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study. *Lancet*. 2014;383(9918):714-21.

312. Wei SH, Yang JR, Wu HS, Chang MC, Lin JS, Lin CY et al. Human infection with avian influenza A H6N1 virus: an epidemiological analysis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(10):771-8.

313. Ostrowsky B, Huang A, Terry W, Anton D, Brunagel B, Traynor L, Abid S, Johnson G, Kacica M, Katz J, Edwards L, Lindstrom S, Klimov A, Uyeki TM. Low pathogenic avian influenza A (H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1128-31.

314. Update: influenza activity--United States and worldwide, 2003-04 season, and composition of the 2004-05

influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(25):547-52.

315. Edwards LE, Terebuh P, Adija A, et al. Serological diagnosis of human infection with avian influenza A (H7N2) virus [Abstract 60, Session 44]. Presented at the International Conference on Emerging Infectious Diseases 2004, Atlanta, Georgia, February 22--March 3, 2004.

316. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. 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(5):1356-61.

317. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2196-9.

318. Skowronski DM, Tweed SA, Petric M, Booth T, Li Y, Tam T. Human illness and isolation of low-pathogenicity avian influenza virus of the H7N3 subtype in British Columbia, Canada. *J Infect Dis.* 2006;193(6):899-900.

319. Eames KT, Webb C, Thomas K, Smith J, Salmon R, Temple JM. Assessing the role of contact tracing in a suspected H7N2 influenza A outbreak in humans in Wales. *BMC Infect Dis.* 2010;10:141.

320. Lopez-Martinez I, Balish A, Barrera-Badillo G, Jones J, Nunez-Garcia TE, Jang Y et al. Highly pathogenic avian influenza A(H7N3) virus in poultry workers, Mexico, 2012. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(9).

321. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. *Euro Surveill.* 2007;12(5):E070531.

322. Arzey GG, Kirkland PD, Arzey KE, Frost M, Maywood P, Conaty S, Hurt AC, Deng YM, Iannello P, Barr I, Dwyer DE, Ratnamohan M, McPhie K, Selleck P. Influenza virus A (H10N7) in chickens and poultry abattoir workers, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):814-6.

323. Malik Peiris J. Avian influenza viruses in humans. *Rev Sci Tech.* 2008;28(1):161-74.

324. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet.* 1999;354(9182):916-7.

325. Guo Y, Li J, Cheng X, Wang M, Zhou Y, Li C, et al. Discovery of men infected by avian influenza A (H9N2) virus. *Chin J Exp Clin Virol.* 1999;13:105e8.

326. Guo Y, Xie J, Wang M, Dang J, Guo J, Zhang Y, et al. A strain of influenza A H9N2 virus repeatedly isolated from human population in China. *Chin J Exp Clin Virol.* 2000;14:209e12.

327. 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(11):5760-7.

328. 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.

329. Cheng VC, Chan JF, Wen X, Wu WL, Que TL, Chen H, Chan KH, Yuen KY. Infection of immunocompromised patients by avian H9N2 influenza A virus. *J Infect.* 2011;62(5):394-9.

330. Zhang W, Wan J, Qian K, Liu X, Xiao Z, Sun J et al. Clinical characteristics of human infection with a novel avian-origin influenza A(H10N8) virus. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(18):3238-42.

331. Abdelwhab EM, Veits J, Mettenleiter TC. Prevalence and control of H7 avian influenza viruses in birds and humans. *Epidemiol Infect.* 2014;142(5):896-920.

332. Krueger WS, Khuntirat B, Yoon IK, Blair PJ, Chittagarnpitch M, Putnam SD, Supawat K, Gibbons RV, Bhuddari D, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P, Heil GL, Gray GC. Prospective study of avian influenza virus infections among rural Thai villagers. *PLoS One.* 2013;8(8):e72196.

333. Chen Y, Zheng Q, Yang K, Zeng F, Lau SY, Wu WL, Huang S, Zhang J, Chen H, Xia N. Serological survey of antibodies to influenza A viruses in a group of people without a history of influenza vaccination. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(9):1347-9.

334. Khuntirat BP, Yoon IK, Blair PJ, Krueger WS, Chittaganpitch M, Putnam SD, Supawat K, Gibbons RV, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P, Heil GL, Friary JA, Capuano AW, Gray GC. Evidence for subclinical avian influenza virus infections among rural Thai villagers. *Clin Infect Dis.* 2011;53(8):e107-e116.

335. Coman A, Maftei DN, Krueger WS, Heil GL, Friary JA, Chereches RM, Sirlincan E, Bria P, Dragnea C, Kasler I, Gray GC. Serological evidence for avian H9N2 influenza virus infections among Romanian agriculture workers. *J Infect Public Health.* 2013.

336. Okoye J, Eze D, Krueger WS, Heil GL, Friary JA, Gray GC. Serologic evidence of avian influenza virus infections among Nigerian agricultural workers. *J Med Virol.* 2013;85(4):670-6.

337. Uyeki TM, Nguyen DC, Rowe T, Lu X, Hu-Primmer J, Huynh LP, Hang NL, Katz JM. Seroprevalence of antibodies to avian influenza A (H5) and A (H9) viruses among market poultry workers, Hanoi, Vietnam, 2001. *PLoS One.* 2012;7(8):e43948.

338. Pawar S, Chakrabarti A, Cherian S, Pande S, Nanaware M, Raut S, Pal B, Jadhav S, Kode S, Koratkar S, Thite V, Mishra A. An avian influenza A(H11N1) virus from a wild aquatic bird revealing a unique Eurasian-American genetic reassortment. *Virus Genes.* 2010;41(1):14-22.

339. 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(2):61-9.

340. Gill JS, Webby R, Gilchrist MJ, Gray GC. Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1284-6.

341. 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.

342. Kayali G, Ortiz EJ, Chorazy ML, Gray GC. Evidence of previous avian influenza infection among US turkey workers. *Zoonoses Public Health*. 2010;57(4):265-72.

343. 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.

344. Di Trani L, Porru S, Bonfanti L, Cordioli P, Cesana BM, Boni A, Di Carlo AS, Arici C, Donatelli I, Tomao P, Vonesch N, De Marco MA. Serosurvey against H5 and H7 avian influenza viruses in Italian poultry workers. *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):1068-71.

345. Kayali G, Barbour E, Dbaibo G, Tabet C, Saade M, Shaib HA, deBeauchamp J, Webby RJ. Evidence of infection with H4 and H11 avian influenza viruses among Lebanese chicken growers. *PLoS One*. 2011;6(10):e26818.

346. Huo X, Zu R, Qi X, Qin Y, Li L, Tang F, Hu Z, Zhu F. Seroprevalence of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers in Jiangsu Province, China: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:93.

347. Gray GC, Krueger WS, Chum C, Putnam SD, Wierzbica TF, Heil GL, Anderson BD, Yasuda CY, Williams M, Kasper MR, Saphonn V, Blair PJ. Little evidence of subclinical avian influenza virus infections among rural villagers in Cambodia. *PLoS One*. 2014;9(5):e97097.

348. Komadina N, McVernon J, Hall R, Leder K. A historical perspective of influenza A(H1N2) virus. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(1):6-12.

349. Xu KM, Smith GJ, Bahl J, Duan L, Tai H, Vijaykrishna D, Wang J, Zhang JX, Li KS, Fan XH, Webster RG, Chen H, Peiris JS, Guan Y. The genesis and evolution of H9N2 influenza viruses in poultry from southern China, 2000 to 2005. *J Virol*. 2007;81(19):10389-401.

350. Negovetich NJ, Feeroz MM, Jones-Engel L, Walker D, Alam SM, Hasan K et al. Live bird markets of Bangladesh: H9N2 viruses and the near absence of highly pathogenic H5N1 influenza. *PLoS One*. 2011;6(4):e19311.

351. Monne I, Hussein HA, Fusaro A, Valastro V, Hamoud MM, Khalefa RA, Dardir SN, Radwan MI, Capua I, Cattoli G. H9N2 influenza A virus circulates in H5N1 endemically infected poultry population in Egypt. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(3):240-3.

352. Nili H, Asasi K. Natural cases and an experimental study of H9N2 avian influenza in commercial broiler chickens of Iran. *Avian Pathol*. 2002;31:247-52.

353. Baumer A, Feldmann J, Renzullo S, Muller M, Thur B, Hofmann MA. Epidemiology of avian influenza virus in wild birds in Switzerland between 2006 and 2009. *Avian Dis*. 2010;54(2):875-84.

354. Globig A, Baumer A, Revilla-Fernandez S, Beer M, Wodak E, Fink M et al. Ducks as sentinels for avian influenza in wild birds. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1633-6.

355. Lin PH, Chao TL, Kuo SW, Wang JT, Hung CC, Lin HC et al. Virological, serological, and antiviral studies in an imported human case of avian influenza A(H7N9) virus in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):242-6.

356. To KK, Song W, Lau SY, Que TL, Lung DC, Hung IF, Chen H, Yuen KY. Unique reassortant of influenza A(H7N9) virus associated with severe disease emerging in Hong Kong. *J Infect*. 2014.

357. Gilbert M, Jambal L, Karesh WB, Fine A, Shiilegdamba E, Dulam P et al. Highly pathogenic avian influenza virus among wild birds in Mongolia. *PLoS One*. 2012;7(9):e44097.

358. Sharshov K, Silko N, Sousloparov I, Zaykovskaya A, Shestopalov A, Drozdov I. Avian influenza (H5N1) outbreak among wild birds, Russia, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):349-51.

359. 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.

360. 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.

361. Sims LD. Progress in control of H5N1 highly pathogenic avian influenza and the future for eradication. *Avian Dis*. 2012;56(4 Suppl):829-35.

362. Tumpey TM, Kapczynski DR, Swayne DE. Comparative susceptibility of chickens and turkeys to avian influenza A H7N2 virus infection and protective efficacy of a commercial avian influenza H7N2 virus vaccine. *Avian Dis*. 2004;48(1):167-76.

363. Killian ML. Avian influenza virus sample types, collection, and handling. *Methods Mol Biol*. 2014;1161:83-91.

364. Hofle U, van de Bildt MW, Leijten LM, van AG, Verhagen JH, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Tissue tropism and pathology of natural influenza virus infection in black-headed gulls (*Chroicocephalus ridibundus*). *Avian Pathol*. 2012;41(6):547-53.

365. Magor KE. Immunoglobulin genetics and antibody responses to influenza in ducks. *Dev Comp Immunol*. 2011;35(9):1008-16.

366. Pantin-Jackwood MJ, Suarez DL. Vaccination of domestic ducks against H5N1 HPAI: a review. *Virus Res.* 2013;178(1):21-34.
367. 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(3):250-3.
368. Krauss S, Pryor SP, Raven G, Danner A, Kayali G, Webby RJ, Webster RG. Respiratory tract versus cloacal sampling of migratory ducks for influenza A viruses: are both ends relevant? *Influenza Other Respi Viruses.* 2013;7(1):93-6.
369. Wanaratana S, Panyim S, Pakpinyo S. The potential of house flies to act as a vector of avian influenza subtype H5N1 under experimental conditions. *Med Vet Entomol.* 2011;25(1):58-63.
370. Nielsen AA, Skovgard H, Stockmarr A, Handberg KJ, Jorgensen PH. Persistence of low-pathogenic avian influenza H5N7 and H7N1 subtypes in house flies (Diptera: Muscidae). *J Med Entomol.* 2011;48(3):608-14.
371. Ypma RJ, Jonges M, Bataille A, Stegeman A, Koch G, van Boven M, Koopmans M, van Ballegooijen WM, Wallinga J. Genetic data provide evidence for wind-mediated transmission of highly pathogenic avian influenza. *J Infect Dis.* 2013;207(5):730-5.
372. 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;29:1195-200.
373. Moses HE, Brandley CA, Jones EE. The isolation and identification of fowl plague virus. *Am J Vet Res.* 1948;9:314-28.
374. Promkuntod N, Antarasena C, Prommuang P, Prommuang P. Isolation of avian influenza virus A subtype H5N1 from internal contents (albumen and allantoic fluid) of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) eggs and oviduct during a natural outbreak. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1081:171-3.
375. Beard CW, Brugh M, Johnson DC. Laboratory studies with the Pennsylvania avian influenza viruses (H5N2). 1984 p. 462-73.
376. 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(1):151-60.
377. Narayan O, Lang G, Rouse BT. A new influenza A virus infection in turkeys. IV. Experimental susceptibility of domestic birds to virus strain turkey-Ontario 7732-1966. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1969;26(1):149-65.
378. Kilany WH, Arafa A, Erfan AM, Ahmed MS, Nawar AA, Selim AA, Khoulosy SG, Hassan MK, Aly MM, Hafez HM, Abdelwhab EM. Isolation of highly pathogenic avian influenza H5N1 from table eggs after vaccinal break in commercial layer flock. *Avian Dis.* 2010;54(3):1115-9.
379. 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.
380. Stallknecht DE, Brown JD. Tenacity of avian influenza viruses. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):59-67.
381. 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.
382. Humberd J, Guan Y, Webster RG. Comparison of the replication of influenza A viruses in Chinese ring-necked pheasants and chukar partridges. *J Virol.* 2006;80(5):2151-61.
383. Shi J, Xie J, He Z, Hu Y, He Y, Huang Q, Leng B, He W, Sheng Y, Li F, Song Y, Bai C, Gu Y, Jie Z. A detailed epidemiological and clinical description of 6 human cases of avian-origin influenza A (H7N9) virus infection in Shanghai. *PLoS One.* 2013;8(10):e77651.
384. Cowling BJ, Jin L, Lau EH, Liao Q, Wu P, Jiang H et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet.* 2013.
385. Murhekar M, Arima Y, Horby P, Vandemaele KA, Vong S, Zijian F, Lee CK, Li A. Avian influenza A(H7N9) and the closure of live bird markets. *Western Pac Surveill Response J.* 2013;4(2):4-7.
386. Zhang J, Geng X, Ma Y, Ruan S, Xu S, Liu L, Xu H, Yang G, Wang C, Liu C, Han X, Yu Q, Cheng H, Li Z. Fatal avian influenza (H5N1) infection in human, China. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(11):1799-801.
387. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352(4):333-40.
388. Liao Q, Bai T, Zhou L, Vong S, Guo J, Lv W et al. Seroprevalence of antibodies to highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus among close contacts exposed to H5N1 cases, China, 2005-2008. *PLoS One.* 2013;8(8):e71765.
389. Human cases of avian influenza A (H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October-November 2007. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83(40):359-64.
390. Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet.* 2008;371(9622):1427-34.
391. 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.

392. 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

393. 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.

394. 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.

395. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis.* 2011;204(2):193-9.

396. Vahlenkamp TW, Teifke JP, Harder TC, Beer M, Mettenleiter TC. Systemic influenza virus H5N1 infection in cats after gastrointestinal exposure. *Influenza Other Respi Viruses.* 2010;4(6):379-86.

397. Shinya K, Makino A, Tanaka H, Hatta M, Watanabe T, Le MQ, Imai H, Kawaoka Y. Systemic dissemination of H5N1 influenza A viruses in ferrets and hamsters after direct intragastric inoculation. *J Virol.* 2011;85(10):4673-8.

398. Sweet C, Smith H. Pathogenicity of influenza virus. *Microbiol Rev.* 1980;44(2):303-30.

399. Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J, Korteweg C, Ye J et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet.* 2007;370:1137-45.

400. Dilantika C, Sedyaningsih ER, Kasper MR, Agtini M, Listiyaningsih E, Uyeki TM, Burgess TH, Blair PJ, Putnam SD. Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:3.

401. Chan MC, Lee N, Chan PK, To KF, Wong RY, Ho WS, Ngai KL, Sung JJ. Seasonal influenza A virus in feces of hospitalized adults. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(11):2038-42.

402. 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(7):686-91.

403. Buchy P, Mardy S, Vong S, Toyoda T, Aubin JT, Miller M et al. Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia. *J Clin Virol.* 2007;39(3):164-8.

404. Song R, Pang X, Yang P, Shu Y, Zhang Y, Wang Q et al. Surveillance of the first case of human avian

influenza A (H7N9) virus in Beijing, China. *Infection.* 2014;42(1):127-33.

405. Yu L, Wang Z, Chen Y, Ding W, Jia H, Chan JF et al. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1449-57.

406. Shu Y, Li CK, Li Z, Gao R, Liang Q, Zhang Y et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. *J Infect Dis.* 2010;201(8):1173-7.

407. Goldstein T, Mena I, Anthony SJ, Medina R, Robinson PW, Greig DJ, Costa DP, Lipkin WI, Garcia-Sastre A, Boyce WM. Pandemic H1N1 influenza isolated from free-ranging Northern Elephant Seals in 2010 off the central California coast. *PLoS One.* 2013;8(5):e62259.

408. Abbott A. Human fatality adds fresh impetus to fight against bird flu. *Nature.* 2003;423(6935):5.

409. Hsieh SM, Huang YS, Chang SY, Lin PH, Chang SC. Serological survey in close contacts with a confirmed case of H7N9 influenza in Taiwan. *J Infect.* 2013;67(5):494-5.

410. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med.* 2014;370(6):520-32.

411. Qi X, Qian YH, Bao CJ, Guo XL, Cui LB, Tang FY et al. Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in eastern China, 2013: epidemiological investigation. *BMJ.* 2013;347:f4752.

412. Hu J, Zhu Y, Zhao B, Li J, Liu L, Gu K, Zhang W, Su H, Teng Z, Tang S, Yuan Z, Feng Z, Wu F. Limited human-to-human transmission of avian influenza A(H7N9) virus, Shanghai, China, March to April 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(25).

413. Xiao XC, Li KB, Chen ZQ, Di B, Yang ZC, Yuan J, Luo HB, Ye SL, Liu H, Lu JY, Nie Z, Tang XP, Wang M, Zheng BJ. Transmission of avian influenza A(H7N9) virus from father to child: a report of limited person-to-person transmission, Guangzhou, China, January 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(25).

414. Fang CF, Ma MJ, Zhan BD, Lai SM, Hu Y, Yang XX et al. Nosocomial transmission of avian influenza A (H7N9) virus in China: epidemiological investigation. *BMJ.* 2015;351:h5765.

415. Nidom CA, Takano R, Yamada S, Sakai-Tagawa Y, Daulay S, Aswadi D, Suzuki T, Suzuki Y, Shinya K, Iwatsuki-Horimoto K, Muramoto Y, Kawaoka Y. Influenza A (H5N1) viruses from pigs, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1515-23.

416. Hu X, Liu D, Wang M, Yang L, Wang M, Zhu Q, Li L, Gao GF. Clade 2.3.2 avian influenza virus (H5N1), Qinghai Lake region, China, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(3):560-2.

417. 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(2):51-68.
418. Brown JD, Swayne DE, Cooper RJ, Burns RE, Stallknecht DE. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Dis*. 2007;51(1 Suppl):285-9.
419. Beato MS, Mancin M, Bertoli E, Buratin A, Terregino C, Capua I. Infectivity of H7 LP and HP influenza viruses at different temperatures and pH and persistence of H7 HP virus in poultry meat at refrigeration temperature. *Virology*. 2012;433(2):522-7.
420. Davidson I, Nagar S, Haddas R, Ben-Shabat M, Golender N, Lapin E, Altory A, Simanov L, Ribshstein I, Panshin A, Perk S. Avian influenza virus H9N2 survival at different temperatures and pHs. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):725-8.
421. Nielsen AA, Jensen TH, Stockmarr A, Jorgensen PH. Persistence of low-pathogenic H5N7 and H7N1 avian influenza subtypes in filtered natural waters. *Vet Microbiol*. 2013;166(3-4):419-28.
422. Domanska-Blicharz K, Minta Z, Smietanka K, Marche S, van den Berg T. H5N1 high pathogenicity avian influenza virus survival in different types of water. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):734-7.
423. Nazir J, Haumacher R, Ike A, Stumpf P, Bohm R, Marschang RE. Long-term study on tenacity of avian influenza viruses in water (distilled water, normal saline, and surface water) at different temperatures. *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):720-4.
424. Wood JP, Choi YW, Chappie DJ, Rogers JV, Kaye JZ. Environmental persistence of a highly pathogenic avian influenza (H5N1) virus. *Environ Sci Technol*. 2010;44(19):7515-20.
425. Stallknecht DE, Goekjian VH, Wilcox BR, Poulson RL, Brown JD. Avian influenza virus in aquatic habitats: what do we need to learn? *Avian Dis*. 2010;54(1 Suppl):461-5.
426. Webster RG, Yakhno M, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology*. 1978;84(2):268-78.
427. Brown JD, Goekjian G, Poulson R, Valeika S, Stallknecht DE. Avian influenza virus in water: infectivity is dependent on pH, salinity and temperature. *Vet Microbiol*. 2009;136(1-2):20-6.
428. Songserm T, Jam-On R, Sae-Heng N, Meemak N. Survival and stability of HPAI H5N1 in different environments and susceptibility to disinfectants. *Dev Biol (Basel)*. 2006;124:254.
429. Paek MR, Lee YJ, Yoon H, Kang HM, Kim MC, Choi JG, Jeong OM, Kwon JS, Moon OK, Lee SJ, Kwon JH. Survival rate of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses at different temperatures. *Poult Sci*. 2010;89(8):1647-50.
430. Terregino C, Beato MS, Bertoli E, Mancin M, Capua I. Unexpected heat resistance of Italian low-pathogenicity and high-pathogenicity avian influenza A viruses of H7 subtype to prolonged exposure at 37 degrees C. *Avian Pathol*. 2009;38(6):519-22.
431. Brown J, Stallknecht D, Lebarbenchon C, Swayne D. Survivability of Eurasian H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses in water varies between strains. *Avian Dis*. 2014;58(3):453-7.
432. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, Gao P, Ito T, Kawaoka Y et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*. 1998;252(2):331-42.
433. Yamamoto Y, Nakamura K, Yamada M, Mase M. Persistence of avian influenza virus (H5N1) in feathers detached from bodies of infected domestic ducks. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(16):5496-9.
434. Nazir J, Haumacher R, Ike AC, Marschang RE. Persistence of avian influenza viruses in lake sediment, duck feces, and duck meat. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(14):4981-5.
435. Horm VS, Gutierrez RA, Nicholls JM, Buchy P. Highly pathogenic influenza A(H5N1) virus survival in complex artificial aquatic biotopes. *PLoS One*. 2012;7(4):e34160.
436. Chumpolbanchorn K, Suemanotham N, Siripara N, Puyati B, Chaichoune K. The effect of temperature and UV light on infectivity of avian influenza virus (H5N1, Thai field strain) in chicken fecal manure. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(1):102-5.
437. Tiwari A, Patnayak DP, Chander Y, Parsad M, Goyal SM. Survival of two avian respiratory viruses on porous and nonporous surfaces. *Avian Dis*. 2006;50(2):284-7.
438. Horm SV, Gutierrez RA, Sorn S, Buchy P. Environment: a potential source of animal and human infection with influenza A (H5N1) virus. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012;6(6):442-8.
439. 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.
440. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza A virus type A. Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Feb. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-a-eng.php>. Accessed 16 June 2014.
441. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza A virus subtypes H5, H7 and H9. Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Apr. Available at: [Última actualización: Febrero de 2016](http://www.phac-</p></div><div data-bbox=)

aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-a-eng.php.

Accesado 16 June 2014

442. Ardans AA. Equine influenza. In: Hirsch DC, Zee YC, editors. *Veterinary microbiology*. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 398-399.

443. Johnson DC, Maxfield BG. An occurrence of avian influenza virus infection in laying chickens. *Avian Dis*. 1976;20(2):422-4.

444. Alexander DJ, Stuart JC. Isolation of an influenza A virus from domestic fowl in Great Britain. *Vet Rec*. 1982;111(18):416.

445. 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(3):458-64.

446. 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(1):142-9.

447. 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(3 Suppl):1214-8.

448. 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(3 Suppl):844-8.

449. Nili H, Asasi K. Avian influenza (H9N2) outbreak in Iran. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):828-31.

450. Bowes VA, Ritchie SJ, Byrne S, Sojonky 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(4):928-34.

451. 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(2):263-70.

452. Bertran K, Dolz R, Majo N. Pathobiology of avian influenza virus infection in minor gallinaceous species: a review. *Avian Pathol*. 2014;43(1):9-25.

453. Jourdain E, Gunnarsson G, Wahlgren J, Latorre-Margalef N, Brojer C, Sahlin S, Svensson L, Waldenstrom J, Lundkvist A, Olsen B. Influenza virus in a natural host, the mallard: experimental infection data. *PLoS One*. 2010;5(1):e8935.

454. van Gils JA, Munster VJ, Radersma R, Liefhebber D, Fouchier RA, Klaassen M. Hampered foraging and migratory performance in swans infected with low-pathogenic avian influenza A virus. *PLoS One*. 2007;2(1):e184.

455. Iqbal M, Yaqub T, Mukhtar N, Shabbir MZ, McCauley JW. Infectivity and transmissibility of H9N2 avian influenza virus in chickens and wild terrestrial birds. *Vet Res*. 2013;44:100.

456. Pazani J, Marandi MV, Ashrafihelan J, Marjanmehr SH, Ghods F. Pathological studies of A/Chicken/Tehran/ZMT-173/99 (H9N2) influenza virus in commercial broiler chickens of Iran. *Int J Poultry Sci*. 2008;7:502-10.

457. Ebrahimi SM, Ziapour S, Tebianian M, Dabaghian M, Mohammadi M. Study of infection with an Iranian field-isolated H9N2 avian influenza virus in vaccinated and unvaccinated Japanese quail. *Avian Dis*. 2011;55(2):195-200.

458. Forman AJ, Parsonson IM, Doughty WJ. The pathogenicity of an avian influenza virus isolated in Victoria. *Aust Vet J*. 1986;63(9):294-6.

459. Elbers AR, Fabri TH, de Vries TS, de Wit JJ, Pijpers A, Koch G. The highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus epidemic in The Netherlands in 2003--lessons learned from the first five outbreaks. *Avian Dis*. 2004;48(3):691-705.

460. Nakatani H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yamada M, Yamamoto Y. Epidemiology, pathology, and immunohistochemistry of layer hens naturally affected with H5N1 highly pathogenic avian influenza in Japan. *Avian Dis*. 2005;49(3):436-41.

461. Tsukamoto K, Imada T, Tanimura N, Okamatsu M, Mase M, Mizuhara T, Swayne D, Yamaguchi S. Impact of different husbandry conditions on contact and airborne transmission of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus to chickens. *Avian Dis*. 2007;51(1):129-32.

462. Beard CW. Avian influenza. Foreign animal diseases. Richmond, VA: United States Animal Health Association; 1998. p. 71-80.

463. Capua I, Mutinelli F. Mortality in Muscovy ducks (*Cairina moschata*) and domestic geese (*Anser anser* var. *domestica*) associated with natural infection with a highly pathogenic avian influenza virus of H7N1 subtype. *Avian Pathol*. 2001;30(2):179-83.

464. Yamamoto Y, Nakamura K, Yamada M, Mase M. Corneal opacity in domestic ducks experimentally infected with H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *Vet Pathol*. 2015. [Epub ahead of print]

465. Mansour SM, ElBakrey RM, Ali H, Knudsen DE, Eid AA. Natural infection with highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in domestic pigeons (*Columba livia*) in Egypt. *Avian Pathol*. 2014;43(4):319-24.

466. 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(8):1267-70.

467. Keawcharoen J, van RD, van AG, Bestebroer T, Beyer WE, van LR, Osterhaus AD, Fouchier RA, Kuiken T.

Wild ducks as long-distance vectors of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis.* 2008;14(4):600-7.

468. Komar N, Olsen B. Avian influenza virus (H5N1) mortality surveillance. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(7):1176-8.

469. Ramis A, van Amerongen G, van de Bildt M, Leijten L, Vanderstichel R, Osterhaus A, Kuiken T. Experimental infection of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 in black-headed gulls (. *Vet Res.* 2014;45(1):84.

470. van den Brand JM, Krone O, Wolf PU, van de Bildt MW, van AG, Osterhaus AD, Kuiken T. Host-specific exposure and fatal neurologic disease in wild raptors from highly pathogenic avian influenza virus H5N1 during the 2006 outbreak in Germany. *Vet Res.* 2015;46:24.

471. Hall JS, Ip HS, Franson JC, Meteyer C, Nashold S, TeSlaa JL, French J, Redig P, Brand C. Experimental infection of a North American raptor, American Kestrel (*Falco sparverius*), with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *PLoS One.* 2009;4(10):e7555.

472. Marinova-Petkova A, Georgiev G, Seiler P, Darnell D, Franks J, Krauss S, Webby RJ, Webster RG. Spread of influenza virus A (H5N1) clade 2.3.2.1 to Bulgaria in common buzzards. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(10):1596-602.

473. Shivakoti S, Ito H, Otsuki K, Ito T. Characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus isolated from a mountain hawk eagle in Japan. *J Vet Med Sci.* 2010;72(4):459-63.

474. Naguib MM, Kinne J, Chen H, Chan KH, Joseph S, Wong PC, Woo PC, Wernery R, Beer M, Wernery U, Harder TC. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.2.1c in hunting falcons and kept wild birds in Dubai implicate intercontinental virus spread. *J Gen Virol.* 2015 [Epub ahead of print].

475. Fujimoto Y, Usui T, Ito H, Ono E, Ito T. Susceptibility of wild passerines to subtype H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Avian Pathol.* 2015;44(4):243-7.

476. Jeong J, Kang HM, Lee EK, Song BM, Kwon YK, Kim HR et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N8) in domestic poultry and its relationship with migratory birds in South Korea during 2014. *Vet Microbiol.* 2014;173(3-4):249-57.

477. Kang HM, Lee EK, Song BM, Jeong J, Choi JG, Jeong J, Moon OK, Yoon H, Cho Y, Kang YM, Lee HS, Lee YJ. Novel reassortant influenza A(H5N8) viruses among inoculated domestic and wild ducks, South Korea, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):298-304.

478. Kim HM, Park EH, Yum J, Kim HS, Seo SH. Greater virulence of highly pathogenic H5N1 influenza virus in cats than in dogs. *Arch Virol.* 2015;160(1):305-13.

479. Stoskopf MK. Viral diseases of marine mammals: Influenza virus. In: Aiello SE, Moses MA. *The Merck*

veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2012. Marine mammals: Influenza virus. Available at:

http://www.merckmanuals.com/vet/exotic_and_laboratory_animals/marine_mammals/viral_diseases_of_marine_mammals.html. Accessed 16 Jun 2014.

480. Groth M, Lange J, Kanrai P, Pleschka S, Scholtissek C, Krumbholz A, Platzer M, Sauerbrei A, Zell R. The genome of an influenza virus from a pilot whale: Relation to influenza viruses of gulls and marine mammals. *Infect Genet Evol.* 2014.

481. Lvov DK, Zdanov VM, Sazonov AA, Braude NA, Vladimirtceva EA, Agafonova LV et al. Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales. *Bull World Health Organ.* 1978;56(6):923-30.

482. 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(4):418-22.

483. 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.

484. Nuradji H, Bingham J, Lowther S, Wibawa H, Colling A, Long NT, Meers J. A comparative evaluation of feathers, oropharyngeal swabs, and cloacal swabs for the detection of H5N1 highly pathogenic avian influenza infection in experimentally infected chickens and ducks. *J Vet Diagn Invest.* 2015 [Epub ahead of print].

485. Suarez DL, Das A, Ellis E. Review of rapid molecular diagnostic tools for avian influenza virus. *Avian Dis.* 2007;51(1 Suppl):201-8.

486. Capua I, Marangon S. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. *Avian Pathol.* 2003;32(4):335-43.

487. World Organization for Animal Health [OIE]. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals* [online]. Paris; OIE; 2012. Avian influenza. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf. Accessed 16 Jun 2014.

488. 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.

489. ouma A, Chen H, Erasmus B, Jones P, Marangon S, Domenech J [OIE Ad Hoc Group on AI Vaccination Guidelines]. Vaccination: a tool for the control of avian influenza. *Proceedings of a meeting, March 20-22, 2007. Verona, Italy. Dev Biol (Basel).* 2007;130:3-167. Available at:

http://www.oie.int/eng/info_ev/Other%20Files/A_Guidelines%20on%20AI%20vaccination.pdf. Accessed Dec 3 2010.

490. Villarreal C. Avian influenza in Mexico. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):261-5.
491. Chen H. Avian influenza vaccination: the experience in China. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):267-74.
492. Koch G, Steensels M, van den Berg T. Vaccination of birds other than chickens and turkeys against avian influenza. *Rev Sci Tech.* 2009;28(1):307-18.
493. Maas R, Tacken M, van ZD, Oei H. Dose response effects of avian influenza (H7N7) vaccination of chickens: serology, clinical protection and reduction of virus excretion. *Vaccine.* 2009;27(27):3592-7.
494. Swayne DE, Lee CW, Spackman E. Inactivated North American and European H5N2 avian influenza virus vaccines protect chickens from Asian H5N1 high pathogenicity avian influenza virus. *Avian Pathol.* 2006;35(2):141-6.
495. Bouma A, Claassen I, Natih K, Klinkenberg D, Donnelly CA, Koch G, van BM. Estimation of transmission parameters of H5N1 avian influenza virus in chickens. *PLoS Pathog.* 2009;5(1):e1000281.
496. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van BM. Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(50):18141-6.
497. Poetri ON, Bouma A, Murtini S, Claassen I, Koch G, Soejoedono RD, Stegeman JA, van BM. An inactivated H5N2 vaccine reduces transmission of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus among native chickens. *Vaccine.* 2009;27(21):2864-9.
498. Bublot M, Pritchard N, Cruz JS, Mickle TR, Selleck P, Swayne DE. Efficacy of a fowlpox-vectored avian influenza H5 vaccine against Asian H5N1 highly pathogenic avian influenza virus challenge. *Avian Dis.* 2007;51(1 Suppl):498-500.
499. Rudolf M, Poppel M, Frohlich A, Breithaupt A, Teifke J, Blohm U, Mettenleiter T, Beer M, Harder T. Longitudinal 2 years field study of conventional vaccination against highly pathogenic avian influenza H5N1 in layer hens. *Vaccine.* 2010;28(42):6832-40.
500. Bos ME, Nielen M, Koch G, Stegeman A, de Jong MC. Effect of H7N1 vaccination on highly pathogenic avian influenza H7N7 virus transmission in turkeys. *Vaccine.* 2008;26(50):6322-8.
501. Capua I, Terregino C, Cattoli G, Toffan A. Increased resistance of vaccinated turkeys to experimental infection with an H7N3 low-pathogenicity avian influenza virus. *Avian Pathol.* 2004;33(2):158-63.
502. Karunakaran D, Newman JA, Halvorson DA, Abraham A. Evaluation of inactivated influenza vaccines in market turkeys. *Avian Dis.* 1987;31(3):498-503.
503. van der Goot JA, van BM, Stegeman A, van de Water SG, de Jong MC, Koch G. Transmission of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in Pekin ducks is significantly reduced by a genetically distant H5N2 vaccine. *Virology.* 2008;382(1):91-7.
504. Lee CW, Senne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. *J Virol.* 2004;78(15):8372-81.
505. Jadhao SJ, Lee CW, Sylte M, Suarez DL. Comparative efficacy of North American and antigenically matched reverse genetics derived H5N9 DIVA marker vaccines against highly pathogenic Asian H5N1 avian influenza viruses in chickens. *Vaccine.* 2009;27(44):6247-60.
506. Eggert D, Thomas C, Spackman E, Pritchard N, Rojo F, Bublot M, Swayne DE. Characterization and efficacy determination of commercially available Central American H5N2 avian influenza vaccines for poultry. *Vaccine.* 2010;28(29):4609-15.
507. Capua I, Marangon S. Control of avian influenza in poultry. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1319-24.
508. Suarez DL. Overview of avian influenza DIVA test strategies. *Biologicals.* 2005;33(4):221-6.
509. Tian G, Zeng X, Li Y, Shi J, Chen H. Protective efficacy of the H5 inactivated vaccine against different highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses isolated in China and Vietnam. *Avian Dis.* 2010;54(1 Suppl):287-9.
510. Promed Mail. PRO/AH> Avian influenza (46): Viet Nam, vaccine efficacy, RFI. Archive Number 20110527.1628. 2011. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Jan 2012.
511. Verhagen JH, Munster VJ, Majoor F, Lexmond P, Vuong O, Stumpel JB, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Schutten M, Slaterus R, Fouchier RA. Avian influenza A virus in wild birds in highly urbanized areas. *PLoS One.* 2012;7(6):e38256.
512. Kirunda H, Erima B, Tumushabe A, Kiconco J, Tugume T, Mulei S et al. Prevalence of influenza A viruses in livestock and free-living waterfowl in Uganda. *BMC Vet Res.* 2014;10:50.
513. De Marco MA, Foni E, Campitelli L, Delogu M, Raffini E, Chiapponi C, Barigazzi G, Cordioli P, Di TL, Donatelli I. Influenza virus circulation in wild aquatic birds in Italy during H5N2 and H7N1 poultry epidemic periods (1998 to 2000). *Avian Pathol.* 2005;34(6):480-5.
514. Harris MT, Brown JD, Goekjian VH, Luttrell MP, Poulson RL, Wilcox BR, Swayne DE, Stallknecht DE. Canada geese and the epidemiology of avian influenza viruses. *J Wildl Dis.* 2010;46(3):981-7.
515. Nallar R, Papp Z, Epp T, Leighton FA, Swafford SR, DeLiberto TJ, Dusek RJ, Ip HS, Hall J, Berhane Y, Gibbs SE, Soos C. Demographic and spatiotemporal patterns of avian influenza infection at the continental scale, and in relation to annual life cycle of a migratory host. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130662.
516. Normile D, Enserink M. With change in the seasons, bird flu returns. *Science.* 2007;315:448.

517. Mathur MB, Patel RB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Gillaspie Y, Chae C, Khazeni N. Seasonal patterns in human A (H5N1) virus infection: Analysis of global cases. *PLoS One*. 2014;9(9):e106171.
518. Chen H, Li Y, Li Z, Shi J, Shinya K, Deng G, Qi Q, Tian G, Fan S, Zhao H, Sun Y, Kawaoka Y. Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an influenza outbreak in migratory waterfowl in western China. *J Virol*. 2006;80(12):5976-83.
519. Yuan Z, Zhu W, Chen Y, Zhou P, Cao Z, Xie J, Zhang C, Ke C, Qi W, Su S, Zhang G. Serological surveillance of H5 and H9 avian influenza A viral infections among pigs in southern China. *Microb Pathog*. 2013;64:39-42.
520. 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(4):355-8.
521. Sun L, Zhou P, He S, Luo Y, Jia K, Fu C, Sun Y, He H, Tu L, Ning Z, Yuan Z, Wang H, Li S, Yuan L. Sparse serological evidence of H5N1 avian influenza virus infections in domestic cats, northeastern China. *Microb Pathog*. 2015;82:27-30.
522. Akerstedt J, Valheim M, Germundsson A, Moldal T, Lie KI, Falk M, Hungnes O. Pneumonia caused by influenza A H1N1 2009 virus in farmed American mink (*Neovison vison*). *Vet Rec*. 2012;170(14):362.
523. Yoon KJ, Schwartz K, Sun D, Zhang J, Hildebrandt H. Naturally occurring Influenza A virus subtype H1N2 infection in a Midwest United States mink (*Mustela vison*) ranch. *J Vet Diagn Invest*. 2012;24(2):388-91.
524. Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2277-85.
525. Virlogeux V, Li M, Tsang TK, Feng L, Fang VJ, Jiang H, Wu P, Zheng J, Lau EH, Cao Y, Qin Y, Liao Q, Yu H, Cowling BJ. Estimating the distribution of the incubation periods of human avian influenza A(H7N9) virus infections. *Am J Epidemiol*. 2015;182(8):723-9.
526. Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, Hien NT, Mai IQ, 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.
527. 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 Aug 2007.
528. Brooks WA, Alamgir AS, Sultana R, Islam MS, Rahman M, Fry AM et al. Avian influenza virus A (H5N1), detected through routine surveillance, in child, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1311-3.
529. Flu Trackers. H7N9 case list from Flu Trackers. 2014. Available at: <http://www.flutrackers.com/forum/showpost.php?p=489904>. Accessed 19 Jun 2014.
530. Ip DK, Liao Q, Wu P, Gao Z, Cao B, Feng L et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ*. 2013;346:f3693.
531. Hu Y, Lu S, Song Z, Wang W, Hao P, Li J et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*. 2013;381(9885):2273-9.
532. World Health Organization [WHO]. China–WHO joint mission on human infection with avian influenza A (H7N9) virus. 18–24 April 2013. Mission report. Geneva: WHO.. Available at: http://www.who.int/influenza/human.../influenza_h7n9/ChinaH7N9JointMissionReport2013.pdf. Accessed 2 May 2014.
533. Lv H, Han J, Zhang P, Lu Y, Wen D, Cai J, Liu S, Sun J, Yu Z, Zhang H, Gong Z, Chen E, Chen Z. Mild illness in avian influenza A(H7N9) virus-infected poultry worker, Huzhou, China, April 2013. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1885-8.
534. Kalthoff D, Bogs J, Harder T, Grund C, Pohlmann A, Beer M, Hoffmann B. Nucleic acid-based detection of influenza A virus subtypes H7 and N9 with a special emphasis on the avian H7N9 virus. *Euro Surveill*. 2014;19(10).
535. Hackett H, Bialasiewicz S, Jacob K, Bletchly C, Harrower B, Nimmo GR, Nissen MD, Sloots TP, Whitley DM. Screening for H7N9 influenza A by matrix gene-based real-time reverse-transcription PCR. *J Virol Methods*. 2014;195:123-5.
536. Marzoratti L, Iannella HA, Gomez VF, Figueroa SB. Recent advances in the diagnosis and treatment of influenza pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(3):275-83.
537. Kumar S, Henrickson KJ. Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):344-61.
538. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for influenza A (H3N2)v virus and updated case count--United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(32):619-21.
539. Erlikh IV, Abraham S, Kondamudi VK. Management of influenza. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1087-95.
540. St George K. Diagnosis of influenza virus. *Methods Mol Biol*. 2012;865:53-69.
541. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Seasonal influenza. Information for health care professionals [Website online]. CDC; 2014. Available at:

<http://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>. Accessed 16 Jun 2014

542. Klimov A, Balish A, Veguilla V, Sun H, Schiffer J, Lu X, Katz JM, Hancock K. Influenza virus titration, antigenic characterization, and serological methods for antibody detection. *Methods Mol Biol.* 2012;865:25-51.

543. Dong L, Bo H, Bai T, Gao R, Dong J, Zhang Y et al. A combination of serological assays to detect human antibodies to the avian influenza A H7N9 virus. *PLoS One.* 2014;9(4):e95612.

544. Kumar A. Pandemic H1N1 influenza. *J Thorac Dis.* 2011;3(4):262-70.

545. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1259-70.

546. 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.

547. 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.

548. Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – Influenza virus (B and C). Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2012 Apr. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-b-c-eng.php>. Accessed 16 June 2014.

549. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2011;11:134.

550. 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.

551. 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(9640):744-9.

552. 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.

553. Govorkova EA, Baranovich T, Seiler P, Armstrong J, Burnham A, Guan Y, Peiris M, Webby RJ, Webster RG. Antiviral resistance among highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses isolated worldwide in 2002-2012 shows need for continued monitoring. *Antiviral Res.* 2013;98(2):297-304.

554. Orozovic G, Orozovic K, Lennerstrand J, Olsen B. Detection of resistance mutations to antivirals oseltamivir and zanamivir in avian influenza A viruses isolated from wild birds. *PLoS One.* 2011;6(1):e16028.

555. Department of the Interior [DOI]. Appendix H: Employee health and safety guidance for avian influenza surveillance and control activities in wild bird populations [online]. DOI; 2007. Available at: <http://www.doi.gov/emergency/pandemicflu/appendix-h.cfm>. Accessed 16 Jun 2014.

556. Tumpey TM, Suarez DL, Perkins LE, Senne DA, Lee JG, Lee YJ, Mo IP, Sung HW, Swayne DE. Characterization of a highly pathogenic H5N1 avian influenza A virus isolated from duck meat. *J Virol.* 2002;76(12):6344-55.

557. Swayne DE, Beck JR. Experimental study to determine if low-pathogenicity and high-pathogenicity avian influenza viruses can be present in chicken breast and thigh meat following intranasal virus inoculation. *Avian Dis.* 2005;49(1):81-5.

558. Brown CC, Olander HJ, Senne DA. A pathogenesis study of highly pathogenic avian influenza virus H5N2 in chickens, using immunohistochemistry. *J Comp Pathol.* 1992;107(3):341-8.

559. Mo IP, Brugh M, Fletcher OJ, Rowland GN, Swayne DE. Comparative pathology of chickens experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Dis.* 1997;41(1):125-36.

560. Mase M, Eto M, Tanimura N, Imai K, Tsukamoto K, Horimoto T, Kawaoka Y, Yamaguchi S. Isolation of a genotypically unique H5N1 influenza virus from duck meat imported into Japan from China. *Virology.* 2005;339:101-9.

561. Hsu JL, Liu KE, Huang MH, Lee HJ. Consumer knowledge and risk perceptions of avian influenza. *Poult Sci.* 2008;87(8):1526-34.

562. 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.

563. 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.

564. Arafa AS, Naguib MM, Luttermann C, Selim AA, Kilany WH, Hagag N et al. Emergence of a novel cluster of influenza A(H5N1) virus clade 2.2.1.2 with putative human health impact in Egypt, 2014/15. *Euro Surveill.* 2015;20(13):2-8.

565. Fiebig L, Soyka J, Buda S, Buchholz U, Dehnert M, Haas W. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization

confirmed cases, September 2006 to August 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(32).

566. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, Taylor W, Hoang PV, Vuong CD et al. 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.

567. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008;358(3):261-73.

568. 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(9409):617-9.

569. Oner AF, Dogan N, Gasimov V, Adisasmito W, Coker R, Chan PK, Lee N, Tsang O, Hanshaoworakul W, Zaman M, Bamgboye E, Swenson A, Toovey S, Dreyer NA. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):26-32.

570. Kandeel A, Manoncourt S, Abd el KE, Mohamed Ahmed AN, El-Refaie S, Essmat H, Tjaden J, de Mattos CC, Earhart KC, Marfin AA, El-Sayed N. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(7):1101-7.

571. Wang TT, Parides MK, Palese P. Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science.* 2012;335(6075):1463.

572. Kwon D, Lee JY, Choi W, Choi JH, Chung YS, Lee NJ, Cheong HM, Katz JM, Oh HB, Cho H, Kang C. Avian influenza A (H5N1) virus antibodies in poultry cullers, South Korea, 2003-2004. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(6):986-8.

573. Schultsz C, Nguyen VD, Hai IT, Do QH, Peiris JS, Lim W et al. Prevalence of antibodies against avian influenza A (H5N1) virus among cullers and poultry workers in Ho Chi Minh City, 2005. *PLoS One.* 2009;4(11):e7948.

574. Dung TC, Dinh PN, Nam VS, Tan LM, Hang NK, Thanh IT, Mai IQ. Seroprevalence survey of avian influenza A(H5N1) among live poultry market workers in northern Viet Nam, 2011. *Western Pac Surveill Response J.* 2014;5(4):21-6.

575. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, Nguyen KC, de Jong MD, Jeeninga RE, Rogier van DH, Farrar J, Wertheim HF. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(10):1674-7.

576. He F, Chen EF, Li FD, Wang XY, Wang XX, Lin JF. Human infection and environmental contamination with avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province, China: risk trend across the three waves of infection. *BMC Public Health.* 2015;15(1):931.

577. World Health Organization [WHO]. WHO risk assessment. Human infections with avian influenza

A(H7N9) virus. WHO; 2014 Feb. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/ Accessed 20 Jun 2014.

578. He L, Wu Q, Jiang K, Duan Z, Liu J, Xu H, Cui Z, Gu M, Wang X, Liu X, Liu X. Differences in transmissibility and pathogenicity of reassortants between H9N2 and 2009 pandemic H1N1 influenza A viruses from humans and swine. *Arch Virol.* 2014.

579. Fan M, Huang B, Wang A, Deng L, Wu D, Lu X et al. Human influenza A(H7N9) virus infection associated with poultry farm, northeastern China. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(11):1902-5.

580. Arima Y, Vong S. Human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China: preliminary assessments of the age and sex distribution. *Western Pac Surveill Response J.* 2013;4(2):1-3.

581. Feng L, Wu JT, Liu X, Yang P, Tsang TK, Jiang H et al. Clinical severity of human infections with avian influenza A(H7N9) virus, China, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014;19(49).

582. Liu S, Sun J, Cai J, Miao Z, Lu M, Qin S, Wang X, Lv H, Yu Z, Amer S, Chai C. Epidemiological, clinical and viral characteristics of fatal cases of human avian influenza A (H7N9) virus in Zhejiang Province, China. *J Infect.* 2013;67(6):595-605.

583. Guo L, Zhang X, Ren L, Yu X, Chen L, Zhou H et al. Human antibody responses to avian influenza A(H7N9) virus, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):192-200.

584. Xu W, Lu L, Shen B, Li J, Xu J, Jiang S. Serological investigation of subclinical influenza A(H7H9) infection among healthcare and non-healthcare workers in Zhejiang Province, China. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):919-21.

585. Wang W, Peng H, Zhao P, Qi Z, Zhao X, Wang Y, Wang C, Hang X, Ke J. Cross-reactive antibody responses to the novel avian influenza A H7N9 virus in Shanghai adults. *J Infect.* 2014.

586. Yang S, Chen Y, Cui D, Yao H, Lou J, Huo Z et al. Avian-origin influenza A(H7N9) infection in influenza A(H7N9)-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis.* 2014;209(2):265-9.

587. Wang X, Fang S, Lu X, Xu C, Cowling BJ, Tang X et al. Seroprevalence to avian influenza A(H7N9) virus among poultry workers and the general population in southern China: A Longitudinal Study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):e76-e83.

588. Chen J, Ma J, White SK, Cao Z, Zhen Y, He S, Zhu W, Ke C, Zhang Y, Su S, Zhang G. Live poultry market workers are susceptible to both avian and swine influenza viruses, Guangdong Province, China. *Vet Microbiol.* 2015 [Epub ahead of print].

589. Zhou P, Zhu W, Gu H, Fu X, Wang L, Zheng Y, He S, Ke C, Wang H, Yuan Z, Ning Z, Qi W, Li S, Zhang G.

Avian influenza H9N2 seroprevalence among swine farm residents in China. *J Med Virol.* 2014;86(4):597-600.

590. Ahad A, Thornton RN, Rabbani M, Yaqub T, Younus M, Muhammad K, Mahmood A, Shabbir MZ, Kashem MA, Islam MZ, Mangtani P, Burgess GW, Tun HM, Hoque MA. Risk factors for H7 and H9 infection in commercial poultry farm workers in provinces within Pakistan. *Prev Vet Med.* 2014;117(3-4):610-4.

591. Khan SU, Anderson BD, Heil GL, Liang S, Gray GC. A systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of influenza A(H9N2) infection among humans. *J Infect Dis.* 2015;212(4):562-9.

592. Khurelbaatar N, Krueger WS, Heil GL, Darmaa B, Ulziima D, Tserenborov D, Baterdene A, Anderson BD, Gray GC. Sparse evidence for equine or avian influenza virus infections among Mongolian adults with animal exposures. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013;7(6):1246-50.

593. 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(8):1318-22.

594. Shafir SC, Fuller T, Smith TB, Rimoin AW. A national study of individuals who handle migratory birds for evidence of avian and swine-origin influenza virus infections. *J Clin Virol.* 2012;54(4):364-7.

595. Qi W, Su S, Xiao C, Zhou P, Li H, Ke C, Gray GC, Zhang G, Liao M. Antibodies against H10N8 avian influenza virus among animal workers in Guangdong Province before November 30, 2013, when the first human H10N8 case was recognized. *BMC Med.* 2014;12:205.

596. Canadian Food Inspection Agency [CFIA]. H1N1 flu virus - advice for veterinarians and swine producers. CFIA; Aug 2012. Available at: <http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/other-diseases/h1n1-flu-virus/advice/eng/1344123804133/1344123976857>.

Accessed 17 June 2012.

597. Juozapaitis M, Aguiar ME, Mena I, Giese S, Riegger D, Pohlmann A, Hoper D, Zimmer G, Beer M, Garcia-Sastre A, Schwemmler M. An infectious bat-derived chimeric influenza virus harbouring the entry machinery of an influenza A virus. *Nat Commun.* 2014;5:4448.

598. Bae YJ, Lee SB, Min KC, Mo JS, Jeon EO, Koo BS, Kwon HI, Choi YK, Kim JJ, Kim JN, Mo IP. Pathological evaluation of natural cases of a highly pathogenic avian influenza virus, subtype H5N8, in broiler breeders and commercial layers in South Korea. *Avian Dis.* 2015;59(1):175-82.

* Enlace no funcional desde el 2015