

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

DIVISION DE CIENCIAS VETERINARIAS



**RECOPILACION BIBLIOGRAFICA SOBRE
INFLUENZA AVIAR (1980 - 1995)**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA EL PASANTE

JUAN JOSE MAGALLANES HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS

M.V.Z. MARIA EUGENIA LOEZA CORICHI

ZAPOPAN, JAL. DICIEMBRE DE 1995

CONTENIDO

	Página
Resumen	i
Introducción	1
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos	10
Metodología	11
Resultados	12
Discusión	59
Conclusiones	60
Bibliografía	61

RESUMEN

La Influenza Aviar era considerada hasta el año de 1994 como una enfermedad de tipo exótico en México, hasta que comenzaron a presentarse los primeros brotes en varios estados de la República, lo que motivó una intensa campaña sanitaria para su control y erradicación.

El objetivo del presente trabajo fue el de llevar a cabo una recopilación bibliográfica sobre dicha enfermedad, cubriendo el periodo de 1980 a 1995. Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva de información sobre el tema en la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras enfermedades exóticas de los animales (CPA); en la Dirección General de Salud Animal, dependiente de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural; Asociaciones de Avicultores; y en la Asociación de Médicos Veterinarios Especialistas en Ciencias Avícolas de Occidente (Jalisco). Una vez reunida la información, ésta se clasificó, ordenó y analizó para constituir once apartados, los cuales son los siguientes: Introducción, Historia de la Influenza Aviar, Prevalencia y distribución en México, Agente etiológico, Hospederos, Patogenia y Epizootiología, Signos clínicos, Lesiones (macro y microscópicas), Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y control.

El presente trabajo podría considerarse como un elemento más de consulta, que presenta información básica y actualizada sobre Influenza Aviar de una manera organizada a fin de facilitar su consulta.

INTRODUCCION

La influenza aviar es una enfermedad bastante contagiosa que afecta a las aves domésticas y silvestres; varía desde una infección leve o asintomática hasta una enfermedad aguda y fatal (42, 43, 104, 105). La enfermedad es muy infecciosa y una vez establecida dentro de la población avícola, se puede extender rápidamente de parvada en parvada en granjas que carecen de medidas de control.

El virus de la influenza aviar se ha encontrado en numerosas especies de aves silvestres y domésticas. Generalmente las especies silvestres acuáticas migratorias no desarrollan la forma clínica de la enfermedad, pero si pueden ser responsables de la introducción de la influenza aviar en un área libre (35, 42, 43).

El virus de la influenza aviar pertenece al género *Influenzavirus*, familia Orthomyxoviridae Tipo A.

Sin embargo, la influenza aviar no afecta al hombre (35, 194, 105). La enfermedad fue descrita por primera vez en Italia en el año de 1878 por Perroncito; pero su agente viral fue identificado hasta 1955 en Alemania por Schafer, quien llamó Plaga Aviar a este padecimiento (28, 35, 104).

La transmisión ocurre fácilmente de las aves infectadas a las sanas a través del contacto directo o por medio de aerosoles, así como a la exposición de

fomite contaminados. En 1982, Alexander clasificó las fuentes primarias de infección de las aves domésticas en cuatro categorías:

- 1.- Otras especies diferentes a las aves domésticas: pavos, gallinas.
- 2.- Aves exóticas cautivas (esto no se ha demostrado).
- 3.- Aves silvestres: aunque no existe evidencia concluyente de la transmisión por aves migratorias.
- 4.- Otros animales.

Sí existe evidencia de que los pavos se pueden infectar por cerdos contaminados (HINI-USA). También los gatos y ratones pueden infectarse con virus de influenza y ser portadores sanos (5, 7, 10).

La evidencia de la transmisión horizontal está plenamente demostrada, y prácticamente no existe evidencia de transmisión vertical. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el virus si puede estar presente dentro o sobre la superficie del huevo cuando las gallinas están infectadas de 3 a 4 días postinfección, por lo cual debe tenerse mucho cuidado a nivel inubación, con la recepción del huevo de lotes cuya procedencia es dudosa (5, 35, 105).

Periodo de incubación, morbilidad y mortalidad:

El periodo de incubación es muy corto y depende del subtipo de virus de influenza. Sin embargo este periodo en gallinas susceptibles, puede ser desde unas horas hasta tres días.

La morbilidad es del 100%. La mortalidad puede ser nula con cepas de baja patogenicidad. Sin embargo, en brotes de virus altamente patógenos, la mortalidad puede ser hasta del 100% (31, 42, 43, 105).

Signos clínicos:

Cuando las aves están infectadas de influenza aviar, pueden observarse los siguientes signos clínicos:

- Plumaje erizado.
- Baja repentina en la producción de huevo.
- Huevos con cascarón blando.
- Depresión y decaimiento.
- Disminución notable en el consumo de alimento.
- Cianosis (color azul-púrpura) de la barbilla y la cresta.
- Edema e inflamación de: cabeza, párpados, cresta, barbilla y corvejones.
- Diarrea.
- Descarga nasal sanguinolenta.
- Incoordinación, incluyendo pérdida en la capacidad de pararse y moverse.
- Hemorragias petequiales.
- Aumento de muerte en las parvadas.

Las cepas letales del virus pueden producir cuadros sobreagudos en pollos de engorda, reproducción y progenitoras, en los que pueden estar ausentes los signos clínicos detectándose solamente la muerte repentina de gran número de aves (35, 42, 43, 132).

Lesiones post-mortem:

Las lesiones post-mortem son las siguientes:

Es común el edema (hinchazón) de la cabeza y el área bajo el pico. Cuando se quita la piel del cadáver se nota la presencia de un líquido claro de color paja, en el tejido subcutáneo.

Los vasos sanguíneos están dilatados y se pueden observar hemorragias en la tráquea, el proventrículo y bajo el epitelio que cubre la molleja. La mucosa de la molleja se desprende con facilidad.

Otras áreas que pueden mostrar inflamación y hemorragias son las que se encuentran a lo largo del hueso que forma la quilla, así como en la grasa del corazón, molleja y abdomen.

Los pollos de engorda jóvenes pueden mostrar signos de severa deshidratación con otras lesiones menos marcadas o ausentes (1, 28, 35, 42, 43, 132).

Diagnóstico en el laboratorio:

La histopatología es de gran ayuda ya que existe una gran variación en las lesiones, sin existir una lesión patognomónica de la influenza aviar.

El diagnóstico definitivo de la infección con virus de influenza tipo A, depende del aislamiento e identificación del virus. Sin embargo, en caso de epizootias si debe considerarse el diagnóstico. Esto se realiza con la prueba de HI, con sueros de aves convalecientes (14-28 días después del inicio del brote). En caso de enviar sueros en fase inicial o aguda que resulten negativos, deberán enviarse muestras nuevamente.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con Enfermedad de Newcastle; u otros, como Paramixovirus, Clamidia, Erisipela, ERCC, Coriza Infecciosa y Pasterelosis (35, 42, 43, 104, 105, 115).

Medidas de Prevención:

La prevención se logra evitando el contacto de aves sanas, con aves infectadas o portadoras.

Es de vital importancia implementar una campaña de bioseguridad que incluya granjas, áreas, zonas y países enteros en donde se restrinja el paso de aves, huevo, carne y subproductos avícolas provenientes de áreas en donde se ha identificado la presencia de virus de influenza tipo A en las aves domésticas, aún cuando el virus aislado sea de baja patogenicidad.

Asimismo, también es importante restringir el paso a las granjas, a personas que trabajan en las áreas contaminadas ya que también puede considerárseles como portadores sanos.

El control de la influenza aviar debe basarse en la erradicación, cuando se trata de un virus altamente patógeno. Sin embargo, con virus de baja o moderada patogenicidad, es altamente recomendable realizar la vacunación con virus inactivo con adyuvante oleoso (emulsionada) (42, 43, 48, 132).

Las vacunas emulsionadas deben inducir altos niveles de anticuerpos contra el virus específico presente, con el fin de proteger a las aves contra pérdidas ocasionadas por mortalidad, morbilidad y baja de postura.

La utilización de vacuna emulsionadas en una región determinada, puede reducir potencialmente la excreción y diseminación del virus bajo condiciones de campo, aunque no lo eliminen totalmente (132).

Presencia de la Influenza Aviar en México:

La notificación oficial de la presencia de la Influenza Aviar (IA) en nuestro país, fue el 23 de mayo de 1994 a la Dirección General de Salud Animal, con el aislamiento de tres cepas de virus de IA procedentes de granjas avícolas de los estados de Querétaro, Hidalgo y México, que fueron tipificadas posteriormente como H5N2 de baja virulencia.

Como consecuencia de la presencia de la IA se inició un programa de monitoreo serológico y virológico, para identificar las zonas avícolas del país y detectar la presencia del virus identificado que en ese momento no representaba un riesgo, pero que por antecedentes se conocía que este tipo de virus podía mutar de baja a mediana y alta virulencia.

En los meses de junio a diciembre de 1994 se desarrollaron acciones de monitoreo en todo el país, a través de los laboratorios aprobados y oficiales, habiéndose aislado el virus de baja virulencia en los estados de Aguascalientes, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Veracruz y el Distrito Federal (48, 137, 152, 153, 154, 155).

En el área de Tepatitlán, en el estado de Jalisco, se confirmó la presencia de IA el 17 de enero de 1995, diagnosticándose virus de baja virulencia en una granja de ponedoras en el Municipio de Zapotlanejo, Jalisco, que se encuentra bajo vigilancia del Operativo de Emergencia establecido en la zona avícola del Distrito de Desarrollo Rural de Lagos de Moreno. Posteriormente se inició un diagnóstico de situación en la zona a través de monitoreos serológicos y aislamiento viral, así como del control de la movilización de aves y sus productos en coordinación con el Gobierno del Estado, productores y la Delegación de la SAGAR (48, 152, 153, 154, 155).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se debe considerar que el sector avícola nacional tiene gran importancia en el ámbito pecuario del país, pues sus actividades con características de tipo industrial, generan importantes recursos económicos para México.

Un obstáculo para el desarrollo de este sector, lo constituyen las enfermedades que afectan a las aves. Una de dichas enfermedades es la Influenza Aviar, la cual era considerada como exótica en México hasta el año de 1994, cuando empezaron a surgir alarmantemente brotes, lo cual motivó una intensa campaña sanitaria para su control y erradicación (42, 48).

Esta enfermedad es de gran importancia para este sector, pues además de la mortalidad causada existen mermas en la producción; deben considerarse asimismo, los gastos económicos generados a partir de la implementación de la campaña sanitaria para su control y erradicación, así como las repercusiones en el comercio a nivel nacional e internacional, pues existen fuertes restricciones en esta área.

JUSTIFICACION

Al presentarse la enfermedad de Influenza Aviar en México en el año de 1994, se generan grandes pérdidas económicas para el sector avícola del país.

Por ello es importante que los Médicos Veterinarios Zootecnistas, avicultores y en general, personas relacionadas con el medio, posean los conocimientos necesarios para la identificación de esta enfermedad, así como la medidas de control sanitario que se deben de implementar en sus instalaciones avícolas.

Es por esto que se considera necesario e indispensable el llevar a cabo el presente trabajo, para que se permita contar con información actual y veraz sobre la enfermedad de la Influenza Aviar, lo cual podría constituirse en un elemento de apoyo para todos los Veterinarios, avicultores, estudiantes de Medicina Veterinaria y público en general, relacionados con el sector avícola, en el conocimiento de esta enfermedad.

OBJETIVOS

General

- Realizar una recopilación bibliográfica sobre la enfermedad de Influenza Aviar, correspondiente al periodo 1980-1995.

Particular

- Presentar información actualizada y veraz, sobre la enfermedad de Influenza Aviar.

METODOLOGIA

Para realizar el presente trabajo, se llevó a cabo una búsqueda detallada de toda aquella información referente a Influenza Aviar generada a partir de 1980 hasta 1995. La búsqueda se realizó en la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y Otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA), así como en la Dirección General de Salud Animal, dependiente de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural; Asociaciones de Avicultores; y la Asociación de Médicos Veterinarios Especialistas en Ciencias Avícolas de Occidente.

En estos lugares se localizaron libros, revistas, folletos, boletines y reportes, entre otros. Una vez reunida la información, se procedió a su clasificación, ordenamiento y análisis, para así constituir los siguientes apartados:

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 2. Historia de la Influenza Aviar.

Capítulo 3. Prevalencia y distribución en México.

Capítulo 4. Agente etiológico.

Capítulo 5. Hospederos.

Capítulo 6. Patogenia y Epizootiología.

Capítulo 7. Signos clínicos.

Capítulo 8. Lesiones (Macroscópicas y Microscópicas).

Capítulo 9. Diagnóstico.

Capítulo 10. Tratamiento.

Capítulo 11. Prevención y Control.

RESULTADOS
CAPITULO I
INTRODUCCION

La Influenza Aviar es una infección ocasionada por cualquier virus de la Influenza Tipo A, miembro de la familia Orthomixoviridae (35, 43, 104).

Los virus de la Influenza A son causantes de problemas patológicos de orden mayor en aves, así como en seres humanos y mamíferos inferiores (35, 43, 50, 71, 104). De hecho, se han aislado millares de virus pertenecientes a múltiples subtipos antigénicos, basados en antígenos de superficie de Hemaglutinina (HA) y Neuroaminidasa (NA) de especies aviares domésticas y silvestres en todo el mundo (2, 12, 15, 40).

Las infecciones entre aves domésticas o confinadas, se han vinculado a una diversidad de síndromes patológicos que van desde la enfermedad subclínica a respiratoria leve, a la pérdida de producción d huevo, llegando a la enfermedad generalizada aguda mortal (5, 6, 19, 62).

En las especies domésticas, los virus de la influenza han originado pérdidas económicas considerables (52, 63, 121).

Se tiene registro de cinco grande brotes de influenza aviar en el mundo (10, 35, 43, 45):

- 1.- U.S.A. 1929
- 2.- Australia 1975-1985
- 3.- Inglaterra 1979
- 4.- U.S.A. 1983-1984
- 5.- Irlanda 1983-1984

La experiencia mejor documentada de un brote de influenza aviar en gallinas, se tiene en U.S.A. sobre el brote ocurrido en Pennsylvania en 1983-1984 (23, 53, 54, 58, 74, 162, 168).

En éste, el Gobierno de los Estados Unidos gastó más de 60 millones de dólares entre 1983 y 1984, para erradicar un virus H5N2 altamente patógeno en aves de corral, en el brote de Pennsylvania-Virginia-Nueva Jersey. El costo potencial de la enfermedad sin el programa de erradicación, se estimó varias veces mayor (53, 54).

Los 60 millones de dólares comprendieron el costo de erradicación (diagnóstico, cuarentena, disposición de parvadas, limpieza, descontaminación, investigación epidemiológica y otros procedimientos reguladores), así como pagos de indemnización a los propietarios de las parvadas (53, 54).

Los consumidores pagaron una cantidad adicional estimada en 349 millones de dólares, para cubrir las pérdidas cargadas por los productores (53, 54). Brotes más limitados de influenza aviar, son también sumamente costosos. Por ejemplo, en una granja de pollos en Australia en 1985, en un brote que involucró a un virus altamente patógeno, su erradicación costó más de dos millones de dólares (45).

El impacto económico no se limita solamente a pollos; durante varios años, los productores de pavo han sufrido pérdidas en diversos países de Europa, en Cuba, Israel así como en la Gran Bretaña (99, 101, 106, 131, 163). Una epidemia en Minnesota en 1977 totalizó más de 10 millones de dólares (66, 121).

En la mayor parte de los casos no se pueden predecir las pérdidas cuando se presentan brotes de influenza, ya que existen muchos factores que influyen en los resultados de la infección. Estos factores abarcan la variación de las características biológicas del virus, infecciones intercurrentes, estrés ambiental, edad y sexo de las aves, entre otros. Lo cual resulta en que los índices de morbilidad y mortalidad varíen desde insignificantes hasta cerca del 100%. Cualquier cálculo de impacto económico debe incluir todos los factores que se encuentran implicados en el costo de la producción, tales como medicación, alimentación extra, cuidados adicionales, medidas de cuarentena, vacunas, disminución en la calidad de las canales, limpieza y sanidad, así como la pérdida comercial local e internacional (58, 121).

Desafortunadamente no existen datos suficientes, para proporcionar un estimado razonable de las pérdidas por influenza aviar en E.U.A. o en país alguno.

En contraste con las aves domésticas o confinadas, las aves que vuelan libremente no experimentan típicamente problemas significativos de enfermedad a causa del virus de la influenza; no obstante, éstas infecciones está distribuidas ampliamente en muchas de éstas aves (4, 35, 80, 133). Los virus de la influenza se aíslan fácilmente de aves acuáticas migratorias, particularmente en patos.

En todo el mundo existe una especulación considerable del significado epidemiológico de este reservorio tan grande de virus en las aves silvestres; la posibilidad de que este reservorio pueda actuar como una fuente de virus para otras especies, incluyendo al ser humano, mamíferos inferiores y aves, y de que un índice tan elevado de infección dé la oportunidad para la conservación y emergencias de cepas "nuevas" y en potencial de alta patogenicidad a través del proceso de mutación o por rearrreglo genético, o por ambas causas. La diversidad genética de los virus de la influenza aviar en los reservorios de vida silvestre, puede ser importante en la supervivencia general de estos virus en la naturaleza (75, 80, 90, 111, 143, 144).

Debido a las pérdidas significativas por influenza aviar, se han efectuado Simposia Internacionales en 1981 y 1986 para intercambiar información sobre este virus; el primero (133) se centró en la detección de cepas altamente

patógenas y en la identificación de fuentes del virus. Y el segundo (140) en los problemas y posibles soluciones en brotes que implican virus de influenza altamente patógenos en pollos y pavos. La influenza es un problema internacional, por lo cual las soluciones requerirán esfuerzo y cooperación internacionales.

CAPITULO II

HISTORIA DE LA INFLUENZA AVIAR

La peste aviar, que en la actualidad se sabe que la originan cepas altamente patógenas de virus influenza, fué descrita por Perroncito como una enfermedad grave de pollos en Italia en 1878; y ocasionada por un agente filtrable (virus) por Centanni y Savonozzi en 1901 (52, 68, 88, 104). No obstante, no fue hasta 1955 cuando se demostró que el virus de la peste aviar era en realidad Virus de Influenza Tipo A (52, 68).

Los virus relacionados con los aislamientos originales de *peste aviar* (antígenos de superficie H7N1 y H7N7) originaron una mortalidad elevada entre pollos, pavos y otras especies. Se han comunicado brotes de esta enfermedad involucrando estas cepas en particular, en muchas áreas del mundo durante este siglo que incluyen América del Norte y del Sur, África del Norte y del Sur, Europa, Gran Bretaña y la U.R.S.S.

Se detectaron cepas altamente patógenas que pertenecen al Subtipo H5 en pollos en Escocia Chick/Scot/59 (H5N1) y en golondrinas del mar comunes Tern/S.A/61 (H5N3); ambas especies padecieron graves problemas de enfermedad. Estos aislamientos condujeron a la especulación de que todos los virus H7 y H5 eran altamente patógenos, pero se verificó que lo anterior no era verdad.

Como ejemplo, se aisló de pavos en Oregon en 1971 un virus avirulento para pollos, con una Hemaglutinina H7 (21, 22). Desde entonces se han aislado muchos otros virus con Hemaglutininas H7 y H5 de aves domésticas y silvestres en varias áreas del mundo, siendo muchas de éstas avirulentas para cualquier especie (27, 30, 35, 51, 80). No obstante debe mencionarse que históricamente, los problemas de enfermedad más intensos se han debido a virus de los Subtipos H5 y H7 (6, 58).

Desde la década de 1950-1960 son muy importantes los conocimientos de que el virus de la peste aviar era un virus de influenza, A y que los virus de influenza se pueden aislar de múltiples especies aviares domésticas y silvestres diferentes. Se intentaron esfuerzos crecientes para comprender a los virus de influenza aviar; así se dispone de historias detalladas del aislamiento del virus de influenza en este siglo (5, 27, 51, 104, 105, 131). Sin embargo, solo se describirán aquí los sucesos más recientes.

Las comunicaciones de brotes graves de la enfermedad que involucran virus de influenza A altamente patógenos durante los últimos 20 años, han sido por fortuna poco comunes. Alexander (6) incluyó cinco brotes sustanciales desde 1975. Estos se produjeron en Australia (1975 y 1985), Inglaterra (1979), E.U.A. (1983 y 1984) e Irlanda (1983 y 1984). En los Estados Unidos de América los únicos brotes graves se comunicaron en 1929 (121) y en 1984 y 1984, lo cual indica la poca frecuencia de estos casos (54). En los Proceedings of the 2nd Symposium on Avian Influenza (62), existe mucha información sobre el brote en

Pennsylvania en 1983 y 1984, pero se mencionarán algunos aspectos específicos (54,58).

Los primeros aislamientos fueron obtenidos en abril de 1983, de pollos que experimentaban enfermedad respiratoria aguda con una mortalidad de 0 a 1.5% y disminución en la producción de huevo. Los virus fueron identificados como H5N2 y con base en la inoculación en pollos, no fueron clasificados como altamente patógenos. Este problema continuó a un nivel bajo, con cerca de seis parvadas infectadas en cualquier momento dado hasta octubre de 1983, cuando la mortalidad aumentó de 50 a 89% con manifestaciones en las aves de depresión intensa, temblores y un cese completo en la producción de huevo.

Los virus aislados de estas aves fueron identificados también como H5N2, pero se designaron como altamente patógenos con base en la inoculación a pollos. Este cambio aparente de la enfermedad condujo a que el U.S. Department of Agriculture declarara una "*emergencia extraordinaria*" con el objeto de erradicar, lo cual incluyó una cuarentena estricta; una vigilancia total de la población avícola con la destrucción de todas las parvadas con evidencia clínica, serológica o virológica de influenza H5N2; limpieza ambiental; continuidad por descontaminación; y educación intensiva de bioseguridad (58).

Durante los dos años siguientes este efecto tenía que incluir no solo granjas avícolas, sino también mercados de aves vivas en áreas metropolitanas, tales como la ciudad de New York pues se descubrió que estos mercados

estaban involucrados en la persistencia del virus y exposición de las parvadas de aves (58).

La cepa altamente patógena se eliminó con éxito; sin embargo, desde entonces se han aislados virus H5N2 avirulentos de granjas y mercados de aves vivas en varios estados de la Unión Americana. Desde los primeros aislamientos de la influenza en pavos en Norteamérica en 1963 (76, 112), estos virus han ocasionado problemas de enfermedad frecuentemente.

A menudo, se piensa que los virus que se encuentran en pavos en pastoreo, son introducidos por las aves acuáticas migratorias (80).

Durante este último decenio se ha desarrollado una situación interesante en pavos, en la cual virus H1N1 vinculados típicamente con cerdos originaron brotes en pavos (112, 168), caracterizados por problemas respiratorios y disminución en la producción de huevo (112). Esta conexión cerdo-pavo constituyó la primera indicación de que los virus de los mamíferos pueden ser causantes de infección y enfermedad en aves. Los estudios efectuados en aislamientos de virus H1N1 en cerdos y aves en todo el mundo (70, 72) sugieren que se están transmitiendo virus de cerdos a pavos y además, que el virus H1N1 de patos se está transmitiendo a cerdos en algunas regiones del mundo.

Aunque hubo evidencia de la infección de aves silvestres antes de la década de 1970, no fue sino hasta entonces cuando se reconoció el elevado

índice de infección entre aves acuáticas migratorias. Los estudios de vigilancia mostraron la amplia distribución de virus de influenza en estas aves, en particular patos (63, 66) y más recientemente en aves de playa (88).

Estos estudios (114, 159) han señalado que prácticamente todos los subtipos de antígenos conocidos de los virus de influenza tipo A, y combinación de los antígenos superficie H y N existen en el reservorio de aves de vida silvestre. Estos virus son críticamente avirulentos para los huéspedes y poseen una amplia gama de huéspedes, incluyendo otras aves e inclusive mamíferos. Se produce la distribución genética entre sus virus en situaciones naturales, y la replicación intestinal de los virus en estas aves puede ser un factor importante en la transmisión eficaz de estos virus entre las aves acuáticas y en potencia a otras especies. Este reservorio de la vida silvestre desempeña una función importante en la ecología de la influenza (31, 68, 80).

Durante los últimos 10 años, virus aislados típicamente de especies aviares, se han encontrado en brotes de enfermedad en mamíferos como focas (51, 71, 73) y el mink (51, 55); incluso se ha detectado en ballenas (75). Estos hallazgos sugieren que el vínculo entre aves y mamíferos en la situación natural puede provocar la transmisión de virus aviares, ocasionando problemas patológicos significativos.

CAPITULO III

Prevalencia y distribución de la influenza aviar en México.

En los años de 1981 y 1982 en una investigación realizada en Tlacomulco, se trabajó con sueros sanguíneos de gallinas ponedoras, pollos de engorda, reproductoras y progenitoras, en las principales zonas avícolas de México, los cuales resultaron ser negativos a influenza aviar (137).

En el otoño de 1993 se presentaron problemas respiratorios de etiología diversa, en algunas áreas avícolas del país (137). El 23 de mayo de 1994 se informó al DGSA de la SARH de aislamientos del virus de influenza aviar en parvadas con problemas respiratorios en los estados de Querétaro, Hidalgo y México.

El 24 de mayo se entregaron los aislamientos mencionados a la CPA para confirmar el diagnóstico y la tipificación del virus. El 25 de mayo de 1994 se confirmó en la CPA que se trataba del virus de la influenza aviar tipo A, confirmándose asimismo a través del Centro de Referencias de Ames, Iowa, E.U.A., donde se determinó como virus de influenza aviar subtipo H5N2 (137, 138, 152).

El 27 de mayo de 1994, la Dirección General de Salud Animal comunica a la Unión Nacional de Avicultores la presencia de influenza aviar en México.

El 30 de mayo de 1994 el titular de la SARH entregó a la Unión Nacional de Avicultores el plan de trabajo para el operativo de control y erradicación de la influenza aviar en México, el cual contenía: investigación, epidemiología, diagnóstico, determinación de la magnitud del problema, prevención y control, vigilancia epidemiológica, requisitos de importación de aves y productos e instrumentos de apoyo (48, 138, 152).

El 9 de junio de 1994 la Dirección General de Salud Animal formuló los requisitos zoonosanitarios para la movilización de las aves, productos y subproductos, desechos e implementos para la avicultura, así como los lineamientos para llevar a cabo el muestreo serológico en el territorio nacional, los que son remitidos a todas las Delegaciones Estatales de la SARH en el país (42, 48, 138).

Hasta la fecha, la Unión Nacional de Avicultores (UNA) ha llevado a cabo en materia de influenza aviar los siguientes pasos:

- 1.- El 30 de mayo de 1994 se circuló entre todas las Asociaciones de Avicultores el plan de trabajo para el operativo de control y erradicación de la influenza aviar que fue elaborado por la SARH y la UNA.
- 2.- En coordinación con la SARH se elaboraron documentos que contenían los requisitos zoonosanitarios para la movilización de aves, productos y subproductos.

3.- A partir del 30 de mayo de 1994 se ha estado en contacto de manera telefónica con todas las zonas productoras, y muchas de ellas han realizado reuniones estatales (incluso en varias ocasiones) para darle seguimiento al problema.

4.- El día 9 de junio de 1994 en la Unión Nacional de Avicultores se llevó a cabo una reunión sobre la influenza aviar, con el objeto de concientizar a los productores del riesgo que pueda conllevar esa enfermedad; se contó con representantes de todas las asociaciones de avicultores con el siguiente orden del día:

- Difusión del plan de trabajo elaborado por la SARH y la UNA.
- Entrega del videocassette: "La lucha contra la influenza aviar en Pennsylvania".
- Plática con el Dr. Mariano Salen, de la Universidad de Delaware.

5.- En coordinación con la SARH y la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA), se elaboró un tríptico que claramente expone la problemática de la influenza aviar, además de que se hizo circular dicho tríptico en todas las asociaciones avícolas del país.

6.- El 24 de junio de 1994 de manera coordinada la SARH-UNA-ANECA, se llevó a cabo un curso de actualización sobre influenza aviar en el Auditorio del Centro Médico Siglo XXI, con los siguientes temas (152):

- Diagnóstico de influenza aviar.
- Historia de la influenza aviar y determinación de la patogenicidad.
- Criterio molecular y patogénico para tomar medidas de regulación en el centro de brotes de influenza aviar.
- Movilización de la aves durante los procesos de comercialización en la República Mexicana.
- Epidemiología de influenza aviar en los E.U.A.
- Medidas de control contra la influenza aviar.
- Programa de control de la influenza aviar en los E.U.A., por el Sr. Charles W. Beard.
- Medidas oficiales de control.

7.- El día 5 de julio de 1994 se solicitó a la Asociación 35 muestras serológicas por unidad de producción e identificadas: nombre, ubicación (poblado, municipio, estado), tipo de explotación, edad, número de aves y fecha de toma de la muestra, para realizar un diagnóstico sobre el problema.

8.- Publicación en el Diario Oficial de la Nación del 3 de agosto de 1994 de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia para la Campaña Nacional contra la Influenza Aviar, en la que se trabajó de manera conjunta con la SARH (153).

9.- A partir de que se detectó el primer brote, se han tenido reuniones con el Prof. Carlos Hank González, Secretario de Agricultura y Recursos Hidráulicos.

10.- Se han publicado y circulado de manera conjunta con la SARH, 11 boletines sobre el mismo problema.

11.- El día 3 de septiembre de 1994 se celebró una reunión en el auditorio de la UNA, con representantes del país para darle seguimiento a la justificada preocupación de los avicultores de la comarca lagunera.

12.- El 22 de septiembre de 1994 se presentó un anteproyecto para la creación de un fondo de control y erradicación de la influenza aviar en México, con el objeto de que los avicultores dieran su punto de vista sobre la capacitación de recursos humanos y manejo de este fondo.

13.- Se impartieron cursos de aprobación de Médicos Veterinarios en el área con presencia de influenza aviar (42, 48, 138, 154).

De junio a diciembre de 1994 se desarrollaron acciones de monitoreo en todo el país, habiéndose aislado el virus de baja patogenicidad en los estados de Aguascalientes, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Veracruz y el Distrito Federal (155).

Durante este periodo se realizó además, la constatación de parvadas y granjas libres; aprobación de laboratorios de diagnóstico y de Médicos Veterinarios; monitoreos serológicos y virológicos; acciones para fomentar la bioseguridad en granjas; la publicación quincenal del boletín informativo sobre la influenza aviar. Además, se incorporaron a la fase de monitoreo final para declarar libres los estados de Sonora, Sinaloa y Yucatán (155).

En los últimos días de diciembre de 1994 se decretó la presencia de un virus de influenza aviar de mediana patogenicidad en una granja de Tehuacán, Puebla, habiéndose despoblado la sección donde se identificó el virus. A partir de ese momento se reforzaron las medidas de bioseguridad (155).

El 13 de enero de 1995 se confirmó el diagnóstico de influenza aviar (virus H5N2) de alta patogenicidad en tres granjas de postura comercial del área de Tehuacán, Puebla. En la misma fecha se reportó en un núcleo de reproductoras de los municipios de Villa del Marques y Atongo, Querétaro, un cuadro clínico sugestivo de influenza aviar de alta patogenicidad que posteriormente fue confirmado por el laboratorio, por lo cual se sacrificaron 15 mil aves enfermas y expuestas (155).

El 23 de enero de 1995, se activó el Dispositivo Nacional de Emergencia en Sanidad Animal para el diagnóstico, prevención, control y erradicación de la influenza aviar, mediante su publicación en el Diario Oficial de la Federación (155).

En el área de Tepatlán, Jalisco se confirmó el 17 de enero de 1995 el diagnóstico de virus de mediana virulencia en una granja de ponedoras, en el municipio de Zapotlanejo, Jalisco, el cual se encuentra bajo vigilancia del Operativo de Emergencia establecida en la zona avícola del Distrito de Desarrollo Rural de Lagos de Moreno. Posteriormente se inició un diagnóstico de situación en la zona, a través de monitoreos serológicos y aislamiento viral, así como del

control de la movilización de aves y sus productos en coordinación con el Gobierno del Estado, productores y la Delegación de la SAGAR (138).

Situación del Operativo de Emergencia contra Influenza Aviar al 4 de mayo de 1995¹

En Puebla se mantienen nueve granjas cuarentenadas, de las 14 afectadas originalmente con una población de 3, 781, 395 aves de postura. Se concluyó el muestreo de la avicultura comercial con 311 granjas muestreadas y 10, 809 muestras recolectadas. Se continua con el monitoreo en avicultura de traspatio; se han muestreado 567 predios en 138 localidades con 2, 150 muestras. Se mantiene un control de movilización de aves y productos con 20 casetas de inspección.

En Querétaro se tienen 8 granjas cuarentenadas con 5, 770, 000 pollos de engorda y reproductoras; han salido a rastro 17 millones de pollo de 45 granjas de las cuarentenadas originalmente; se han investigado 571 granjas obteniendo 15, 714 muestras. En traspatio se han visitado 107 localidades, recolectando 980 muestras de 491 predios.

En Jalisco, se mantiene la vigilancia en 364 granjas comerciales de la entidad, mismas que ya fueron muestreadas. Se tienen 17 granjas cuarentenadas

¹ Información proporcionada por personal del Dispositivo Nacional de Emergencia de Salud Animal - Influenza Aviar, SARH, Delegación Jalisco.

con aislamiento viral de baja patogenicidad. Se viene realizando un muestreo en aves de traspatio, recolectándose 920 muestras de 130 predios. En 31 localidades se mantiene el control de la movilización mediante 27 puntos de control en el estado.

En Hidalgo se continua con el diagnóstico de situación; se han muestreado 343 granjas recolectando 6, 315 muestras; se tienen tres granjas con serología positiva en pollo de engorda, las cuales ya fueron despobladas. Se mantiene el muestreo de aves de traspatio en 41 localidades con 62 muestras de sueros y dos cadáveres.

En Guanajuato se tienen detectadas 26 granjas con serología y/o virología positiva, de las cuales 20 ya han enviado a rastro sus aves, quedando seis granjas cuarentenadas. Dentro del diagnóstico de zona se han muestreado 139 granjas, recolectando 1, 625 sueros y 493 cadáveres de aves. En traspatio se han muestreado 85 predios de 21 localidades con 183 muestras.

En Michoacán se han muestreado 55 granjas comerciales, recolectándose 1, 202 muestras de sueros. No se han detectado aves afectadas en avicultura comercial, aunque se tiene un aislamiento de virus patógeno. Se continua con el muestreo de aves de traspatio, muestreando hasta la fecha 82 predios de 30 localidades, con un total de 547 muestras.

En Chiapas se concluyó el muestreo de avicultura comercial: se muestrearon 84 granjas, recolectando 2, 530 muestras. Se concluyó el muestreo de avicultura de traspatio con 3, 576 predios muestreados en 278 comunidades, recolectando 8, 934 muestras. Se tienen seis granjas comerciales cuarentenadas con serología positiva y 156 aves de traspatio positivas. Se está iniciando un programa para desechar las aves de traspatio seropositivas, a cambio de aves de doble propósito procedentes de granjas libres de influenza aviar. Las granjas comerciales seropositivas concluirán su despoblación en un máximo de tres semanas.

En Aguascalientes se mantiene la vigilancia en las 42 granjas comerciales del estado, mismas que ya fueron muestreadas con la toma de 1, 501 muestras. Se detectó una granja con serología positiva, sin problemas clínicos, que se encuentra en cuarentena.

En San Luis Potosí, se concluyó el muestreo de las granjas comerciales de la entidad; se muestrearon 56 granjas recolectándose 2, 436 muestras para serología y 29 cadáveres. Se detectaron cuatro secciones de pollo de engorda con serología positiva, mismas que se encuentran cuarentenadas.

En Tabasco, el DINESA inició un programa intensivo de muestreo de aves de traspatio para conocer la situación de la influenza aviar en el estado; el avance hasta la fecha es: 177 predios de 65 localidades con 520 sueros.

En el Estado de México viene realizándose un muestreo e inspección en rastros y depósitos de pollo que abastecen a la Cd. de México y Toluca. Se han visitado 116 instalaciones de este tipo y 165 granjas comerciales, recolectando 3, 620 muestras de sueros y órganos.

En Veracruz se viene realizando el diagnóstico de zona: se han investigado y muestreado 39 granjas comerciales, recolectándose 565 muestras de sueros y órganos. Se detectaron tres granjas con serología positiva: una de reproductoras y dos de pollos de engorda, dos de las cuales ya fueron despobladas. En traspatio se han muestreado 312 aves de 123 predios en 11 localidades aledañas a las granjas.

En Colima se concluyó el muestreo de avicultura comercial y de traspatio: se muestrearon 12 granjas comerciales y 504 aves de traspatio en 29 localidades y seis explotaciones de aves de combate; se recolectaron 1, 910 muestras, resultando una granja seropositiva de 120 ponedoras y dos localidades con cuatro aves de traspatio seropositivas, las cuales ya fueron despobladas.

En Nuevo León se está realizando el monitoreo serológico en 365 granjas comerciales de aves de postura, reproductoras y pollos de engorda; se tiene un avance del 53% en granjas de pollo de engorda; 65% en granjas de aves de postura comercial y un 22% en granjas de reproductoras.

En Oaxaca se está realizando el monitoreo de traspasío en 233 predios, con 1, 414 muestras recolectadas y tres granjas comerciales, con un total de 70 muestras.

En Tamaulipas se realiza el diagnóstico de situación de la Influenza Aviar, a través del muestreo de granjas de aves de combate, que son mayoría en la entidad. A la fecha se han muestreado 61 granjas, recolectándose 1, 317 sueros; se detectaron seis granjas con aves seropositivas, mismas que ya fueron sacrificadas. Se remuestrearon sus granjas de origen, y hasta la fecha estas han sido negativas y continúa el muestreo.

CAPITULO IV AGENTE ETIOLOGICO

Los virus de influenza aviar forman parte de la familia Orthomyxoviridae. Su tamaño es mediano, pleomórfico y contiene ARN con una simetría helicoidal (35, 40, 89, 137).

El virus tiene una envoltura con proyecciones de glicoproteína con actividad hemoaglutinante y de neuroaminidasa. Estos dos antígenos de superficie, la hemoaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N), son la base de la identidad serológica de los virus de influenza, utilizando las letras H y N con los números de la designación en el virus. Ejemplo: H7N2.

Existen 14 hemoaglutininas y nueve antígenos de neuroaminidasa descritos para los virus de influenza tipo A (12, 137). Todos los virus de influenza que afectan a los animales domésticos corresponden al tipo A. Otros tipos, el B y el C solo afectan al hombre; sin embargo, las epidemias más importantes en el hombre han sido causadas por el virus tipo A (50).

La determinación del tipo se basa en el carácter antigénico de la proteína "M" de la envoltura del virus y de la nucleoproteína que se encuentra en la partícula viral (2, 12, 35).

Los virus de la peste aviar clásica, tienen el antígeno H7 como parte de sus antígenos de superficie, pero pueden tener distintos antígenos N (8, 13, 43).

Los virus de influenza aviar se hallan en seres humanos, caballos, cerdos y ocasionalmente en otros mamíferos, tales como el mink, las focas, las ballenas y muchas especies aviarias (8, 35, 70, 137).

La clasificación basada en la Hemaglutinina y la Neuroaminidasa es la, siguiente: Los virus tipo A se subdividen en tipos, de acuerdo a la naturaleza antigénica de la Hemaglutinina y la Neuroaminidasa (25, 57).

Actualmente existen 13 hemaglutininas y nueve neuroaminidasas diferentes. En 1971 (164) se propuso un sistema estándar de nomenclatura para los virus de influenza, la cual fue revisada en 1980 (165).

El nombre de un virus de influenza incluye el tipo (A, B, o C), el huésped de origen (con excepción del humano), el origen geográfico, el número de la cepa (si existe) y el año de aislamiento, seguida por la descripción antigénica de la hemaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N) entre paréntesis. Por ejemplo, el virus de tipo A aislado de pavos en Wisconsin en 1968 y clasificado como H8N4, se designa: A/Pavo Wisconsin/1/68 (H8N4).

La clasificación basada en aptogenicidad, es la siguiente: El término *plaga aviar* se utilizó frecuentemente para referirse ya sea a la enfermedad clínica o al virus implicado en brotes con alta mortalidad. Se había vuelto claro que en una definición de la peste aviar basada en características antigénicas (presencia de H7) era inadecuada, debido a que a menudo se aislaban virus antigénicamente similares, si no es que idénticos de especies aviarias y eran avirulentos (21).

Por lo tanto era importante desarrollar recomendaciones para una terminología uniforme para los virus de influenza aviar altamente patógenos, en especial de la peste aviar (16). Por desgracia, la mayor parte de los reglamentos para el control de la peste aviar, si no es que todos ellos, se basaban en el requerimiento de antígeno de superficie H7.

Los participantes en un simposio internacional, recomendaron que se descartara el término de *peste aviar*, excepto para propósitos históricos, y sugirieron el criterio para definir virus de influenza "altamente patógenos" (109). Una recomendación era que se considerara el 75% de mortalidad en aves inoculadas de manera experimental, como un criterio para cepas altamente patógenas (169). Desafortunadamente los aislamientos iniciales de H5N2 de pollos en el brote de Pennsylvania no produjeron una mortalidad del 75%, por lo cual no calificaron como virus de alta patogenicidad (126). En vista de esta situación, el U.S. Animal Asociación Comité on Transmissible Diseases of Poultry and Other Avian Species (126) ha revisado las recomendaciones originales para determinar si debe clasificarse un aislamiento de influenza aviar

como altamente patógeno, y por lo tanto debe ser considerado para su erradicación. Estas recomendaciones son:

- a.** Cualquier virus de influenza es mortal para 6, 7 u 8 pollos susceptibles de 4 a 6 semanas de edad, dentro de un plazo de 10 días después de inoculación intravenosa con 0.2 ml de una dilución de 1:10 de un líquido alantoideo infeccioso libre de bacterias.
- b.** Después de cubrir el criterio anterior para un aislamiento de cualesquier parvadas adicionales, deben declararse positivas para influenza y tratarse de manera apropiada únicamente con base en signos de enfermedad, aislamiento del virus del mismo subtipo de hemáglutininina, demostración de anticuerpo o evidencia eidemiológica conectada con otras parvadas infectadas por virus de influenza o ambas cosas.
- c.** Se requerirán pruebas y evaluación adicionales para cualquier virus que mate de uno a cinco de ocho pollos en la prueba patotípica, o tenga una hemaglutinina que sea H5 o H7.
- d.** Si se aísla un virus de influenza aviar que mata de uno a cinco de ocho pollos inoculados y muestra evidencia de proliferación en cultivo celular con efecto citopático o formación de placa en la ausencia de tripsina, debe determinarse una secuencia de aminoácido del péptido conectante de hemaglutinina antes de declarar que el aislamiento no es altamente patógeno (109, 125, 126).

Hacia octubre de 1988 ninguna agencia había adoptado oficialmente estas recomendaciones; a pesar de las experiencias recientes de varios países con virus de influenza altamente patógenos, se necesita de guías para enfrentarse a estos virus cuando se presentan (35).

Morfología.

Se ha revisado la morfología y arreglo de los componentes en el virión de la influenza (92, 115). Los viriones son aproximadamente esféricos, con un diámetro de 80 a 120 nm; no obstante, a menudo existen formas filamentosas del mismo diámetro con longitudes variables. La superficie del virión está cubierta con espigas o proyecciones espaciadas de manera estrecha de 10 a 12 nm de longitud. El nucleocápside helicoidal está incluido dentro de la envoltura viral. Las espigas superficiales con dos formas distintas, son la hemaglutinina (HA), que es un trímero en forma de bastón y la neuroaminidasa (NA) que es un tetrámero en forma de hongo.

El virión puede romperse con detergentes, ocasionando la liberación de las espigas que retienen sus actividades respectivas. La HA es causante de la fijación del virión a los receptores de la superficie celular (estaldoligosacáridos) y de la actividad hemaglutinante de los virus. Los anticuerpos contra la HA son muy importantes en la neutralización del virus y la protección contra la infección.

La actividad de la enzima NA origina la liberación de virus nuevos de la célula por su acción en el ácido neuroamínico en los receptores. Los anticuerpos contra la NA también son significativos en la protección, parece ser que por restricción de la propagación del virus de las células infectadas. En la actualidad se han determinado las estructuras tridimensionales de la hemaglutinina H3 (173) y de las neuroaminidasas N2 (38) y N9 (15) y se han definido importantes dominios antigénicos o epitopes (56, 118, 119, 136, 157).

La HA y la NA además de una proteína pequeña llamada M2, están incluidas en una envoltura de lípidos derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. Por debajo de la envoltura viral, se encuentra la proteína estructural principal M1 que rodea a las moléculas de ARN en relación con NP y tres proteínas grandes (PB1, PB2 y PA) que son origen de la replicación y transcripción de ARN.

El genoma viral se encuentra constituido por ocho segmentos de ARN de tira simple en un sentido negativo. Estos ocho elementos codifican para 10 proteínas virales, ocho de las cuales son constitutivas de los viriones (HA, NA, NP, M1 M2, PB1, PB2 y PA). El segmento de ARN con el peso molecular más bajo, codifica para dos proteínas no estructurales (NS): NS1 y NS2. Estas se pueden detectar en las células infectadas y NS1 se ha vinculado con inclusiones en el citoplasma; sin embargo, aún no se definen las funciones de NS1 y NS2 (35, 51, 136).

Los ocho segmentos de ARN todos con distintos pesos moleculares, se pueden aislar de las partículas del virus; se conoce la función de codificación de cada segmento. Los segmentos de ARN de un virus, pueden separarse por electroforesis con gel de poliacrilamida. Se han utilizado comparaciones de los patrones de migración de los ARN de distintos virus, en particular rearregladores para examinar el origen de genes virales. Además, los ARN de parientes cercanos de virus de influenza, pueden ser comparados con mapeo de oligonucleótidos para determinar el grado de diferencias entre cepas -un método sensible para detectar mutaciones- (35, 51, 128, 159).

Este procedimiento se empleó inicialmente para comparar aislamientos de alta y baja patogenicidad de pollos en Pennsylvania (17). Se ha producido un aumento espectacular de información de las secuencias de ARN de los genes virales de influenza durante los últimos 10 años. La información de secuencia genética es significativa e incluye datos parciales de secuencia, y en algunos casos datos completos de los ocho genes virales. También se dispone de información específica de genes de virus aviáres. Por ejemplo, las secuencias de los genes de HA de varios subtipos aviáres incluyendo H3 (49, 91), H5 (85, 87) y H7 (117, 129) se conocen en su totalidad y se dispone de secuencia de datos parciales de las 13 hemaglutininas (2). La información disponible aumenta a una vertiginosa velocidad, y debe ser valiosa para permitir la determinación de las bases genéticas para propiedades biológicas importantes, tales como patogenicidad, tropismo tisular y gama de huéspedes (35, 136).

Composición Química.

Se ha comunicado la composición aproximada de los viriones de influenza como 0.8 a 1.1% de ARN; 70-75% de proteína; 20 a 24% de lípidos; y de 5 a 8% de carbohidratos (35, 51).

Los lípidos se encuentran situados en la membrana viral; en su mayor parte son fosfolípidos con cantidades menores de colesterol y glucolípidos. En el virión existen varios carbohidratos (94), los cuales comprenden Ribosa (en el ARN), Galactosa, Manosa, Fucosa y Galactosamina, principalmente como glucoproteínas o glucolípidos. Las proteínas del virión, así como los sitios de glucosilación potencialmente se encuentran todos especificados por el genoma viral, pero la composición de las cadenas de lípidos y carbohidratos enlazados a glucoproteínas o glucolípidos de la membrana viral, es determinada por la célula huésped (51, 57).

Propiedades Biológicas.

La propiedad biológica de patogenicidad de los virus de influenza aviar, es en extremo variable y no se puede predecir con base al huésped de origen o subtipo antigénico (HA) del virus. Los virus aviáres de los subtipos H5 y H7 se han vinculado con enfermedad grave en pollos, pavos, patos y golondrinas de mar (35, 114).

La capacidad que tienen los virus de influenza para producir placas en células en cultivo de tejidos como fibroblastos de embrión de pollo y células de riñón canino en ausencia de tripsina, se correlaciona con la patogenicidad ya que indica que la HA de esa cepa se rompe fácilmente por proteasas celulares (35, 62).

La valoración *in vivo* e *in vitro* puede identificar una cepa altamente patogénica típica. Sin embargo, la presencia de varios aminoácidos básicos en la terminal carboxil de HA es probablemente el indicador más confiable de que el virus tiene el potencial para ser altamente patógeno (164).

CAPITULO V

HOSPEDEROS

La mayoría de las especies de aves aparentemente son susceptibles a algunos de los virus de influenza aviar (gorriones, trupiales, faisanes y aves de ornato) (35, 43, 80, 81, 137, 143, 144). Un aislamiento particular puede presentar una severa enfermedad en guajolotes pero no en pollos o en alguna otra especie aviar; por lo tanto, sería imposible generalizar en el rango de hospederos para los virus de influenza aviar de alta virulencia (I.A.A.V.) ya que esto varía de acuerdo a la cepa o tipo (137).

Lo anterior se apoya en reportes de brotes de granjas donde existen diferentes especies de aves, y solamente una de ellas es afectada. Los cerdos aparentemente son importantes en la epidemiología de la infección de pavos con virus de influenza del cerdo, cuando estos se encuentran juntos.

En otros mamíferos, tales como gatos, ratones, focas, mink e incluso ballenas, se han encontrado virus de influenza, pero aparentemente no están involucrados en la epidemiología de la influenza aviar de alta virulencia (8, 35, 55, 63, 70, 71, 73, 74, 75, 103, 137).

Los virus de la influenza aviar son aislados frecuentemente de las aves acuáticas migratorias y marinas, aparentemente sanas (80). El significado epidemiológico de estos aislamientos ha sido materia de considerable especulación (35, 80, 135).

CAPITULO VI

PATOGENIA Y EPIZOOTIOLOGIA

Los virus de influenza aviar se clasifican de acuerdo a su patogenicidad, medida con el número de aves que mueren en un periodo de 10 días después inoculadas con el virus a investigar (35, 61).

Otro factor que sirve par determinar la patogenicidad de un virus de influenza aviar, es la secuencia de aminoácidos en el punto de unión de la hemaglutinina (40, 41, 160, 169). La efectividad del virus depende del rompimiento de este punto de unión, el cual se efectúa mediante las proteasas del huésped. La suceptibilidad de la HA a estas proteasas depende del número de aminoácidos básicos. En los virus de baja patogenicidad, este punto de unión es sensible únicamente a la acción de las enzimas similares a la tripsina. Por lo tanto su replicación se restringe a órganos y tejidos donde estén presente estas enzimas: el tracto respiratorio y digestivo (35, 40, 41, 50, 91, 160, 169).

Los virus que tienen múltiples aminoácidos básicos en el punto de unión de la hemaglutinina, pueden replicarse ante la presencia de otras proteasas que se encuentran en el organismo, y por lo tanto invaden una gran variedad de órganos y tejidos resultando una enfermedad generalizada y por ende, la muerte.

Históricamente todos los brotes de influenza aviar altamente patógena, se han debido a un virus de los subtipos H5 y H7; sin embargo, no todos los virus subtipo H5 y H7 son patógenos (17, 19).

Con base en lo anterior, se establecieron los siguientes criterios para evaluar la aptogenicidad de un virus (6, 35, 122, 123, 124, 125, 126):

a. Cualquier virus de influenza aviar que es letal para seis, siete u ocho de ocho pollos de cuatro a seis semanas de edad inoculados por vía intravenosa con 0.2 ml de una suspensión 1:10 de líquido alantoideo infeccioso.

b. Se requieren pruebas adicionales si el virus mata entre uno y cinco pollos de ocho inoculados, y es capaz de crecer en cultivos celulares formando placas e induciendo efecto citopático en ausencia de tripsina; es necesario determinar la secuencia de aminoácidos en el punto de unión de la HA antes de determinar que se trata de un virus altamente patógeno.

Muchas especies aviares domésticas o silvestres pueden infectarse con virus de influenza y pueden o no ser fuente de enfermedad. Entre las especies aviares domésticas más susceptibles se encuentran los pavos (9, 22, 25). Las aves pueden contagiarse por exudados respiratorios, conjuntiva y heces; también por contacto directo con aves infectadas, por alimento, agua, equipo y personal de la granja. Por lo tanto los virus se transportan con facilidad a otras zonas por medio de las personas (43, 104, 105, 137).

Es importante mencionar que se pueden infectar de manera experimental cerdos, hurones, gatos, minks, monos y seres humanos (13, 36, 55, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 90, 135, 168) con virus originados de especies aviares.

El periodo de incubación de la enfermedad puede ser de unas cuantas horas hasta tres días, dependiendo de la dosis del virus, vía de exposición y especie expuesta (35, 43, 68, 78, 137).

Los índices de mortalidad y morbilidad son tan variables como los signos y dependen de la especie y el virus, así como de la edad, ambiente e infecciones intercurrentes (28, 35, 79, 137). La observación más frecuente es de una alta morbilidad y baja mortalidad (35, 137).

Los índices de morbilidad, en general están mal definidos en parte debido al tamaño tan grande de las parvadas afectadas, así como a los signos mal definidos de la enfermedad en muchos de los brotes (5, 10, 35, 137). Por otra parte, en el caso de virus de alta patogenicidad, la morbilidad y la mortalidad pueden alcanzar el 100% (35, 42, 137).

CAPITULO VII

SIGNOS CLINICOS

Los signos clínicos que se observan en aves afectadas por la influenza aviar, son los siguientes (35, 42, 43, 48, 88, 104, 105, 132, 137, 149, 152):

- Depresión.
- Anorexia.
- Sed excesiva.
- Cese de producción de huevo.
- Diarrea acuosa.
- Inflamación de cresta y barbillas con cianosis en las puntas o vesículas de plasma o sangre en su superficie, con zonas oscuras de hemorragias equimóticas y focos de necrosis.
- Edema alrededor de los ojos.
- Los huevos puestos después de iniciado un brote, frecuentemente están sin cascarón.
- La diarrea que al principio es acuosa y de color verde brillante, se torna totalmente blanca.
- Edema en cabeza y cuello.
- En la piel que se encuentra entre la pata y el tarso, puede haber áreas difusas de hemorragia.
- Los signos respiratorios pueden o no ser un factor importante de la enfermedad; las lesiones en la tráquea y la acumulación de mucosidad pueden variar.
- En las ponedoras en jaula, es raro que la enfermedad inicie en un área localizada del gallinero, afectando gravemente a las aves de algunas jaulas antes de que se extienda a las demás.
- La muerte puede ocurrir a las 24-48 horas después de los primeros signos de la enfermedad, y extenderse hasta una semana. Ocasionalmente algunas gallinas logran recuperarse.

En pollos de engorda los signos son frecuentemente menos obvios. Se observa severa depresión, anorexia, marcado incremento de la mortalidad, edema en la cara y cuello y signos neurológicos, tales como tortícolis y ataxia (35, 52, 65, 137).

La enfermedad en guajolotes es similar a las de las ponedoras, con un curso de dos a tres días más largo, y ocasionalmente con senos inflamados (92, 105, 137). En patos domésticos y gansos los signos de depresión, anorexia y diarrea, son parecidos a los que se observan en las ponedoras; y en animales jóvenes se pueden presentar signos neurológicos (44, 66, 137).

CAPITULO VIII

LESIONES MACROSCOPICAS Y MICROSCOPICAS

Las lesiones macroscópicas que se presentan, en aves afectadas con influenza aviar son las siguientes (35, 43, 88, 104, 105, 132, 137):

- Las aves que se mueren de la forma sobreaguda de la enfermedad, algunas veces no presentan lesiones macroscópicas significativas.

- En la forma menos aguda, si presentan lesiones, tales como:

- * En cabeza y cuello existe edema subcutáneo, exudado color paja o sanguinolento.

- * En la conjuntiva hay edema, y se encuentra muy congestionada y ocasionalmente con petequias.

- * La tráquea puede parecer relativamente normal, con excepción de que en el lumen contiene una excesiva cantidad de exudado mucoso; o puede estar lesionada con traqueitis hemorrágica.

- * En la quilla frecuentemente se observan hemorragias petequiales en la parte interna.

- * En el peritoneo se aprecian pequeñas petequias, al igual que en grasa abdominal y serosa.

- * Los riñones aparecen seriamente congestionados, y en algunas ocasiones los túbulos se encuentran obstruidos con depósitos blancos de urato.

- * En proventrículo existe hemorragias en la superficie mucosa, principalmente en la unión con la molleja.
- * En la molleja la mucosa se desprende fácilmente, y con frecuencia se observan hemorragias y ulceraciones debajo de la misma.
- * El intestino presenta hemorragias en la mucosa, principalmente en los focos linfoides.
- * Los ovarios pueden estar hemorrágicos, con zonas oscurecidas por necrosis; la cavidad peritoneal con frecuencia puede contener yema de óvulos rotos, causando una severa aerosaculitis y peritonitis en aves que han sobrevivido 7 o 10 días.

En relación a las lesiones microscópicas, tenemos que:

Las descripciones histopatológicas de la infección de influenza aviar, se han limitado principalmente a los padecimientos con enfermedad franca intensa y los cambios macroscópicos obvios que involucran virus altamente patógenos (137).

La peste aviar clásica según fue descrita en 1962, estaba caracterizada por edema, hiperemia, hemorragias y focos de manguitos linfoides perivasculares, principalmente en el miocardio, bazo, pulmones, encéfalo, barbillas; y en menor grado, en hígado y riñón (26, 35, 59, 64, 65).

En la influenza aviar de hoy en día se observan lesiones similares, por lo cual se observa deplesi3n de los centros linfoides, degeneraci3n parenquimatosa y necrosis en el h3gado y ri3ones; frecuentemente se presenta edema, hiperemia, hemorragias y focos linfoides perivasculares en coraz3n, pulm3n, enc3falo y barbilas (43, 44, 137, 139, 143, 144).

CAPITULO IX

DIAGNOSTICO

Un diagnóstico definitivo de virus tipo A de influenza, depende del aislamiento e identificación del virus. Como lo signos clínicos pueden variar de manera notable el diagnóstico clínico se considera presuntivo, excepto en una epizootia (4, 43, 137, 138).

Entre las pruebas de laboratorio que se realizan, se pueden mencionar las siguientes:

a) Aislamiento e identificación del virus:

Los aislamientos de virus de influenza aviar se efectúan a partir de muestras de tejido (pulmón, tráquea, hígado, riñón y bazo); o de muestras de exudado traqueal o cloacal obtenidos con hisopos y conservados en un tubo conteniendo medio de transporte (infusión de cerebro y corazón), que deberá contener alta concentración de antibióticos y antimicóticos (42, 137, 152).

Las muestras procesadas de esta manera se inoculan en embriones de 9 a 11 días de edad y se incuban a 37^o C. La mortalidad que se produzca a las 24 horas deberá eliminarse, ya que la mortalidad producida por los embriones inoculados con el virus de la influenza aviar, es de 48 a 72 horas (42, 137, 152).

Las muestras recolectadas deberán enviarse a los laboratorios aprobados por la Dirección General de Salud Animal o a cualquier otro que designe la misma, o a la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y Otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA). En estos laboratorios se practicarán las técnicas de serología y aislamiento viral. La evaluación de patogenicidad se realizará únicamente en el Laboratorio de Alta Seguridad de la CPA o el que autorice la DGSA.

b) Inhibición de la hemoaglutinación:

El virus presente en el líquido alantoideo de los embriones muertos a las 48-72 horas, es utilizado para probar la capacidad de aglutinar a los eritrocitos. La inhibición de la hemoaglutinación se realiza con antisuero específico de influenza aviar que inhibe la hemoaglutinación. Esta prueba es rápida y confiable (3, 42, 85, 98, 113, 115, 117, 134, 137, 152).

c) Difusión en Agar-Gel (Inmunodifusión):

Esta prueba se realiza para detectar antígenos virales, o para detectar actividad cruzada así como para detectar también anticuerpos (18, 113, 115, 116, 117).

El antígeno y el anticuerpo se difunden uno hacia el otro en medio del agar-gel, resultando la formación de líneas de precipitación en la zona de equivalencia

(18, 116, 117). Cuando se utiliza esta prueba para influenza aviar, se emplean antígenos de referencia y producen líneas de identidad total (18, 116, 117).

Asimismo se ha utilizado la Técnica de Anticuerpos Fluorescentes y la de Anticuerpos Monoclonales, para un diagnóstico rápido de Influenza Aviar (67, 76, 100, 11, 141, 145).

CAPITULO X TRATAMIENTO

En la actualidad no existe el tratamiento específico práctico para las infecciones por virus de influenza aviar. Existe una droga llamada Hidrocloruro de Amantidina que ha sido aprobada para su uso en humanos desde 1966, y es eficaz para reducir la severidad de la influenza en humanos (24, 35, 49).

Las evidencias experimentales indican que puede ser eficaz en aves para reducir la mortalidad cuando se administra en agua de bebida, pero rápidamente se detecta virus resistentes que contraponen los efectos benéficos iniciales. Por esta razón, la droga no es recomendada para utilizarse en la avicultura (24, 49, 93, 137).

En la actualidad todos los tratamientos que se ha utilizado, han sido de naturaleza de sostén para aliviar el problema respiratorio. Se ha utilizado tratamiento con antibióticos para reducir los efectos de infecciones concurrentes por micoplasma y bacterias (35, 43, 150).

CAPITULO XI

PREVENCION Y CONTROL

Dados los mecanismos de transmisión del virus de la influenza aviar y sus características de patogenicidad, las principales medidas de prevención y control son las siguientes (35, 37, 42, 43, 48, 137):

- Mantener cerradas las puertas de la granja y las naves.
- Concientizar a todo el personal de la granja sobre el problema.
- Pedirle a todos los trabajadores de la granja, que no tengan aves en sus casas.
- Evitar el contacto con los animales silvestres y aves migratorias.
- Permitir solamente la entrada del personal esencial a la granja y controlar sus movimientos.
- No permitir la entrada a visitantes ocasionales.
- Proporcionar ropa adecuada y medios de limpieza y desinfección a todas las personas que entren a la granja.
- Usar ropa apropiada y lavar las botas.
- Tener arco, vado y tapetes sanitarios.
- Controlar la entrada y salida de aves y sus productos (incluyendo el huevo), así como del equipo que entre o salga de la explotación.
- En parvadas de aves ponedoras, aceptar solamente empaques y cajas para huevo nuevas.
- Evitar traspasos de alimento de granja a granja.

- Evitar que personal de vacunación o de servicio que haya estado en contacto con otras explotaciones de aves en las 24 horas anteriores, tenga contacto con la parvada.
- Implementar un programa de control de insectos y roedores.
- Limpiar y desinfectar completamente las naves y otras instalaciones entre parvadas.
- Limpieza y desinfección de equipo y vehículos.
- Controlar el movimiento relacionado con el manejo y destrucción de aves muertas, camas, gallinaza y pollinaza.
- Remover materia orgánica.
- Practicar el método de todo dentro, todo fuera.
- Programar un lapso de tiempo entre parvada y parvada, que permita que los desinfectantes y los insecticidas eliminen los microbios y los insectos, respectivamente.
- No visitar otras explotaciones de aves.
- Utilizar medidas para asegurar que la gallinaza y la pollinaza no representen un riesgo.
- No permitir que aves muertas de la granja, sean utilizadas como alimento de otros animales.
- Las aves muertas deberán ser incineradas o depositadas en fosas sépticas dentro de la misma granja.
- La desinfección total y completa de las instalaciones se puede llevar a cabo con los siguientes desinfectantes químicos, aconsejados para influenza aviar (43, 60, 137):

Hidróxido de Sodio	2%
Ortofelinato de Sodio	2%
Acido Acético	2%
Acido Cítrico	2%
Carbonato de Sodio	4%
Formalina	5%

- No introducir a la granja, aves cuyo estado de salud es desconocido.
- Utilización de vacunas inactivadas en emulsión oleosa, porque han demostrado ser efectivas en la reducción de la mortalidad y/o en la prevención de la enfermedad en pollos y pavos. Sin embargo, estas vacunas no pueden prevenir la infección en algunos individuos que siguen eliminando virus virulento (14, 20, 32, 33, 34, 61, 102, 146, 147, 161).

Actualmente están siendo evaluados otros procedimientos diferentes al uso de vacunas de virus inactivado (82, 167); varios de ellos han sido expuestos por Murphy y Kendal (107). El uso de ingeniería genética se ha aplicado para aislar genes de hemoaglutinina, en especial H5 y H7 y colocarlos en vectores virales alternativos, como virus de vaccinia (39, 41), baculovirus (96) y retrovirus (77). Estos han sido utilizados con éxito para inmunizar y proteger aves. Por lo tanto, es claro que existen oportunidades para desarrollar diversas vacunas eficaces (46, 99).

Una aplicación interesante de virus de influenza aviar, ha sido su aprovechamiento como donadores de genes para elaborar vacunas vivas

atenuadas para uso potencial en seres humanos (107). Sin embargo, no se conoce todavía si estas vacunas se emplearán en un futuro en aves.

DISCUSION

Uno de los problemas más importantes de tipo sanitario a los que se enfrentan los avicultores en México, es la enfermedad de la Influenza Aviar la cual ha ocasionado hasta la fecha graves pérdidas económicas al sector avícola nacional.

Hasta 1994 esta enfermedad era considerada del tipo exótico en el país. Al presentarse los primeros casos en la República Mexicana, se consideró de suma importancia por instituciones oficiales y asociaciones de avicultores el contar con información básica sobre esta enfermedad, hasta entonces desconocida en México.

En el desarrollo del presente trabajo se localizó una gran diversidad y variedad de información referente a la influenza aviar, siendo preciso indicar que se presenta información localizada hasta el mes de octubre de 1995.

Dicha información en su mayor parte no es del todo accesible a la mayoría de las personas interesadas en el tema, por lo que el presente trabajo permite reunir la mayor cantidad de información de una forma clara, concreta y actualizada sobre la influenza aviar; lo anterior posibilita a esta investigación como un elemento más de consulta para los avicultores, Médicos Veterinarios y público en general relacionado con la avicultura.

CONCLUSIONES

1.- La recopilación bibliográfica sobre influenza aviar (1980-1995), permite presentar información concreta y actualizada sobre esta enfermedad, en un solo trabajo facilitando así la consulta de dicha información.

2.- El presente trabajo podría constituirse en un elemento más de consulta sobre influenza aviar, para los avicultores, Médicos Veterinarios y público en general interesado en el tema.

3.- Es de suma importancia el poseer información básica y actualizada, sobre Influenza Aviar pues ello posibilita el realizar un mejor control y/o erradicación de esta enfermedad, que se ha constituido en un fuerte obstáculo para el sector avícola nacional.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Acland, H.M., I.A. Silverman-Bachin and R.J. Eckroade. 1984. Lesions in broiler and layer chickens in an outbreak of highly pathogenic avian influenza virus infection. *Vet. Pathol.* 21: 564-569.
- 2.- Air, G.M. 1981. Sequence relationships among the Haemagglutinin Genes of 12 Subtypes of Influenza A Virus. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 78: 7613-7639.
- 3.- Al-Attar, M., K. Nielsen and W.R. Mitchel. 1981. The application of the soluble antigen fluorescent antibody test for the diagnosis of Avian Influenza. *Can. J. Comp. Med.* 15: 110-116.
- 4.- Alexander, D.J. 1981. Isolation of Influenza A Viruses from exotic birds in Great Britain. In: Bankowski (ED.) *Proc. 1st. Int. Symp. Avian Influenza* pp. 79-92. *Carten Comp. Cor. Richmond, VA, U.S.A.*
- 5.- Alexander, D.J. 1982. Avian Influenza: recent developments. *Vet. Bull.* 52: 341-359.
- 6.- Alexander, D.J. 1987. Criteria for the definition of pathogenicity of Avian Influenza Viruses. *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza* pp. 228-245. *U.S. Animal Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.*

- 7.- Alexander, D.J and R.E. Gough. 1986. Isolations of Avian Influenza Virus from birds in Great Britain. *Vet. Rec.* 118: 437-538.
- 8.- Alexander, D.J and G. Parson. 1980. Protection of chickens against challenge with virulent influenza A viruses of HAV5 Subtype conferred by prior infection with Influenza A viruses of HSW Subtype. *Arch. Virol.* 66: 265-269.
- 9.- Alexander, D.J, G. Parson and R.J. Manvell. 1986. Experimental assessment of the pathogenicity of eight Avian Influenza A Viruses of H5 Subtype for chickens, turkeys, ducks and Quail. *Avian Pathol.* 15: 647-662.
- 10.- Alexander, D.J., T.M. Murphy and Mc Nulty. 1987. Avian Influenza in the British Islands during 1981 to 1985. *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza.* Pp. 70-78. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.
- 11.- Allan, W.H., C.R. Madeley and A.P. Kendal. 1971. Studies with Avian Influenza A Viruses: Cross protection experiments in chickens. *J. Gen. Virol.* 12: 79-84.
- 12.- Austin, F.J. and R.G. Webster. 1986. Antigenic mapping of an Avian H1 Influenza Virus Haemagglutinin and interrelationships of H1 Viruses from humans, pigs and birds. *J. Gen. Virol.* 67: 983-992.

- 13.- Annard, M., A.R. Douglas, M. Fonataine, J.M. Gourreau, C. Kaiser, J. Million and J.J. Skenel. 1985. Antigenic characterization of Influenza A (H1N1) Viruses recently isolated from pigs and turkeys in France. Bull. WHO 63: 537-542.
- 14.- Bahl, A.K. and B.S. Pomeroy. 1977. Efficacy of Avian Influenza oil-emulsion vaccine in breeder turkeys. J. Am. Vet. Med. Assoc. 171: 1105.
- 15.- Baker, A.T., J.N. Varghese, W.G. Laver, G.M. Air and P.M. Colman. 1987. Tree-Dimensional structure of Neuroaminidase of Subtype H9 from and Avian Influenza Virus. Proteins 2: 11-117.
- 16.- Bankowski, R.A. 1981. Introduction and objectives of the Symposium. In: R.A. Bankowski (ED.) Proc. 1st. Symp. Avian Influenza pp. VI-XIV. Carter Comp. Corp., Richmond, VA, U.S.A.
- 17.- Bean, W. J., Y. Kawaoka, J.M. Wood, J.E. Pearson and R.G. Webster. 1985. Characterization of virulent and avirulent A/CHICKEN/PENNSYLVANIA/HIN/83 Influenza A Viruses: Potential role of defective Interfering RNAs in nature. J. Virol. 54: 151-160.
- 18.- Beard, C.W. 1970. Avian Influenza antibody detection by Immunodiffusion. Bull. WHO 42: 786-799.

- 19.- Beard, C.W. 1980. Isolation and Identification of Avian Pathogens. In: S.B. Hitchner, C.H. Domermuth, H.G. Purchase and J.E. Williams (EDS.) Pp. 67-79. Am. Assoc. Avian Pathol. Kennett Square, PA, U.S.A.
- 20.- Beard, C.W. 1987. To vaccinate or not to vaccinate. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian influenza. Pp. 258-263. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A:
- 21.- Beard, C.W. and B.C. Easterdan. 1973. A/Turkey/Oregon/71 and avirulent Influenza isolate with the Haemagglutinin of fowl plague Virus Avian Dis. 17: 173-181.
- 22.- Beard, C.W. and D.H. Helfer. 1972. Isolation of two turkey Influenza Viruses in Oregon. Avian Dis. 16: 1133-1136.
- 23.- Beard, C.W., M. Brough and D.C. Johnson. 1984. Laboratory studies with the Pennsylvania Avian Influenza Viruses (H5N2). Proc. 88th. Meet. U.S. Anim. Health Assoc. Pp. 462-473.
- 24.- Beard, C.W., M. Brough and R.C. Webster. 1987. Emergence of amantadine-Resistant H5N2 Avian Influenza Virus during a simulated layer flock treatment program. Avian Dis. 31: 533-537.
- 25.- Beare, AS. 1982. Isolation Viruses of Avian Influenza in turkey. Vet. Virol.

26.- Beaudette, F.R., C.B Hudson and A.H. Saxe. 1934. An Outbreak of fowl plague in New Jersey in 1929. J. Agric. Res. 49: 83-92.

27.- Becker, W.B. 1966. The isolation and classification of the Viruses: Influenza Virus A/Tern/South Africa/1961. J. Hyg. G4: 309-320.

28.- Becker, W.B. and C.J. Uys. 1967. Experimental infection of chickens with Influenza A/Tern/South Africa/1961 and Chicken/Scotland/1959 Viruses. J. Comp. Pathol. 77: 159-165 and Chicken/Scotland/1959 Viruses J. Comp. Pathol. 77: 159-165.

29.- Bosch, F.X., W. Garten, H.D. Klenk and R. Rott. 1981. Proteolytic cleavage of Influenza Virus Haemagglutinins: Primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of Avian Influenza Viruses. Virology 133: 725-735.

30.- Brugh, M. 1987. Highly pathogenic virus recovered from mildly or non pathogenic H4N8 and H5N2 Influenza Virus isolates. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 309-313. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.

31.- Brugh, M. and D.C. Johnson. 1987. Epidemiology of Avian Influenza in Domestic Poultry. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 177-186. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.

- 32.- Brugh, M. and H.D. Stone. 1987. Immunization of chickens against Influenza with Haemagglutinin Specific (H5) Oil emulsion vaccine. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 283-292. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.
- 33.- Brugh, M., C.W. Beard and H.D. Stone. 1979. Immunization of chickens and turkeys against Avian Influenza with monovalent and polyvalent Oil emulsion vaccines. Am. J. Vet. Res. 40: 165-169.
- 34.- Butterfield, W.K. and C.H. Campbell. 1979. Vaccination of chickens with Influenza A/Turkey/Oregon/71 Virus and Immunity Challenge exposure to five strains of Fowl Plague Virus. Vet. Microbiol. 4: 101-107.
- 35.- Calnek, B.W. Enfermedades de las aves. 1a. Edición. Pp. 1-27
- 36.- Campbell, C.H., Webster, R.G. and Breese, S.S. Jr. 1970. Fowl Plague Virus from man. J. Infect. Dis. 122 (6): 513-516.
- 37.- Cappucci, D.T., D.C. Johnson, M. Brugh, T.M. Smith, C.F. Jackson and D.A. Senne. 1985. Isolation of Avian Influenza Virus (Subtype H5N2) from chickens eggs during a natural outbreak. Avian Dis. 29: 1196-1200.
- 38.- Centers for Disease Control. 1982. Concepts and procedures for laboratory based Influenza Surveillance. Center for Disease Control, U.S. Dep. of Health and Human Serv. Washington, D.C., U.S.A.

- 39.- Chambers, T., V. Kawaoka and R.G. Webster. 1988. Protection of chickens from Lethal Influenza Infection by vaccina expressed Haemagglutinin. *Virology* 167: 414-421.
- 40.- Choppin, P.W. and R.W. Compans. 1975. The structure of Influenza Virus. In: E.D. Kilbourne (ED.) *The Influenza Viruses and Influenza*. pp. 15-17. Academic Press, New York, U.S.A.
- 41.- Colman, P.M., J.M. Varghese and W.G. Layer. 1983. Structure of the catalytic and antigenic sites in Influenza Virus Neuraminidase. *Nature* 303: 41-44.
- 42.- Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades exóticas de los Animales. "I.A. Una amenaza para la Avicultura en México". Trípticos.
- 43.- Comité de Enfermedades Exóticas de la Asociación de Sanidad Animal de los Estados Unidos. 1986. *Enfermedades Exóticas de los Animales: Su prevención, diagnóstico y Control*. Pp. 242-251. México, D.F.
- 44.- Colley, J.H., Van Campen, M.S. Philpott, B.C. Easterdan and V.S. Hishaw. 1989. Pathological lesions in the lungs of ducks infected with Influenza A Viruses. *Vet. Pathol.* 26: 1-5.

- 45.- Cross, C.M. 1987. The status of Avian Influenza in Poultry in Australia. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 96-103. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.
- 46.- De, B.K., M.W. Shaw, P.A. Rota, M.W. Harmon, J.J. Esposito, R. Rott, H.J. Cox and A.P. Kendal. 1988. Protection against virulent H5 Avian Influenza Virus infection in chickens by an inactivated vaccine produced with recombinant vaccinia virus. *Vaccine* 6: 257-261.
- 47.- De Lay, P.D., Casey, H.L. and Tubiash, H.S. 1967. Comparative study of Fowl Pigeon Virus and a virus isolate from man. *Public Health Report* 82 (7): 615-620.
- 48.- Dispositivo Nacional de Emergencia de Sanidad Animal (DINESA). "Guía preventiva contra Influenza Aviar".
- 49.- Dolm, R., R.C. Reichman, H.P. Madore, R. Maynard, P.N. Linton and J. Webber-Jones. 1982. A controlled trial of avian fadine and rimantidine in the prophylaxis of Influenza A infection. *N. Engl. J. Med.* 307: 580-584.
- 50.- Dowdle, W.R. and G.C. Schild. 1975. Laboratory propagation of Human Influenza Viruses, experimental host range and isolation from clinical materials. In: E.D. Kilbourne (ED.) *The Influenza Viruses and Influenza*. Pp. 243-268. Academic Press, New York, U.S.A.

- 51.- Easterdan, B.C. 1975. Animal Influenza. In: E.D. Kilbourne (ED.) The Influenza Viruses and Influenza. pp. 449-481. Academic Press, New York, U.S.A.
- 52.- Easterdan, B.C. and C.W. Beard. 1984. Avian Influenza. In: M.S. Holstad, H.J. Barnes, B.W. Canek, W.M. Reidland and H.W. Yoder (EDS.) Diseases of Poultry. 8th. De. pp. 182-196. Iowa State Univ. Press, Ames, IA, U.S.A.
- 53.- Eckroade, R.J. and I.A. Silverman-Bachin. 1987. Avian Influenza in Pennsylvania: The beggining. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 22-32. U.S. Anim. Health Assoc. Athens, GA, U.S.A.
- 54.- Eckroade, R.J., I.A. Silverman-Bachin and H.M. Acland. 1984. Avian Influenza in Pennsylvania. Proc. 33rd. Wst. Poul. Dis. Conf. pp. 1-2..
- 55.- Englund, Y. and B. Klingeborn. 1986. Avian Influenza A Virus causing an outbreak of contagious interstitial pneumonia in mink. Acta Vet. Scand. 27: 497-504.
- 56.- Fang R.W. Man Jou, Huylebrocck R. Devos and W. Fiers. 1981. Complete structure of A/Duck/UKRame/63 Influenza Haemagglutinin Gene: Animal Virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 Influenza Haemagglutinin. Cell 25: 315-323.

- 57.- Fenner, F.P., A. Bachmann, E.P.J. Gibbs, F.A. Murphy, M.J. Studdert and D.O. White (EDS.) 1987. *Veterinary Virology*. pp. 473-484. Academic Press, New York, U.S.A.
- 58.- Fitchner, G.J. 1987. The Pennsylvania/Virginia experience in eradication of Avian Influenza (H5N2). *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza* P. 33-38. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 59.- Findlay, G.M., R.D. Mac Kenzie and R.O. Stern. 1937. The histopathology of Fowl Pest. *J. Pathol. Bacteriol.* 45: 585-596.
- 60.- Foreign Animal Disease Report. 1987. Approved disinfectants. P. 143. U.S. Dep. Agric., Washington, D.C., U.S.A.
- 61.- Franklin, R.M. and F. Wecker. 1959. Inactivation of some animal viruses by hydroxylamine and the structure of Ribonucleic Acid. *Nature* 84: 313-315.
- 62.- Garnett, W.H. 1987. Status of Avian Influenza in poultry 1981-1986. *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza* P. 61-66. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 63.- Geraci, J.R., St. Aubin. D.J., Barker, I.K., Webster. R.G., Hinshaw, V.S., Bean, W.J., Ruhnke, H.L., Prescott, J.H., Early, G., Baker, A.S. Madoff, S. and

Schooley, R.T. 1982. Mass mortality of Harbor Seals: Pneumonia associated with Influenza A Virus. *Science* 215: 1129-1131.

64.- Gerlach, F. and J. Michalka. 1926. Ueber die in Jahre 1925 in Oesterreich Beobachtete Gelflugel pest dische Tferarz. *Wochenschr* 34: 897-902-

65.- Halvorson, D.A., Karunakaran, D. and Newman, J.A. 1980. Avian Infuenza in cage laying chickens. *Avian Dis.* 24: 288-294.

66.- Halvorson, D.A., Karunakaran, D., Senne, D.J., Kelleher, C., Bailey, C., Abraham, A., Hinshaw, V.S. and Newman, J.A. 1983. Epizootiology of Avian Influeza-Simultaneous monitoring of sentinel ducks and turkeys in Minnesota. *Avian Dis.* 27: 77-85.

67.- Hers, J.P.F. 1962. Fluorescent antibody technique in respiratory Viral Disesease. *Am Rev. Respr. Dis.* 88: 316-332.

68.- Hinshaw. V.S. and R.C. Webster. 1982. The natural history of Influenza A Viruses. In: A.S. Beare (ED.) Basic and applied Influenza research. Pp. 79-104. CRC Press. Inc. Soca Ratow FL, U.S.A.

69.- Hinshaw, V.S., R.C. Webster and Turner. 1979. Waterborne transmission of Influenza A Viruses. *Intervirolgy* 11: 66-68.

- 70.- Hinshaw, V.S., R.C. Webster and R.C. Rodriguez. 1981. Influenza Viruses combinations of Haemagglutinin and Neuroaminidase Subtypes isolated from animals and other sources. *Ach. Virol.* 67: 191-201.
- 71.- Hinshaw, V.S., R.C. Webster, B.C. Easterdan and W.J. Bean. 1981. Replication of Influenza A Avian Viruses in mammals. *Infect Immun.* 34: 354-361.
- 72., Hinshaw, V.S., R.C. Webster, W.J. Bean, J. Downie and D.A. Senne. 1983. Swine Influenza-like Viruses in turkeys. A potential source of virus for humans?. *Science* 220: 206-208.
- 73.- Hinshaw, V.S., W.J. Bean, R.C. Webster, J. Eregli, P. Fiorelli, G. Earln, J.R. Geraci and D. St. Aubin. 1984. Are seals frequently infected with Avian Influenza Viruses?. *J. Virol.* 51: 863-865.
- 74.- Hinshaw, V.S., V.F. Nettles, L.F. Schorr, J.M. Wood and R.G. Webster. 1986. Influenza Virus surveillance in waterfowl in Pennsylvania after the H5N2 Avian outbreak. *Avian Dis.* 30: 207-212.
- 75.- Hinshaw, V.S., W.J. Bean, J.R. Geraci, P. Fiorelli, G. Earln and R.G. Webster. 1986. Characterization of two Influenza A Viruses from a Pilot Whale. *J. Virol.* 58: 655-656.

- 76.- Hommer, P. and B.C. Easterdan. 1970. Antibody reponse in turkeys to Influenza A/Turkey/Wisconsin/1966 Virus. *Avian Dis.* 11: 277-284.
- 77.- Hunt, I.A., D.W. Brown, H.I. Robinson, C.W. Haeve and R.G. Webster. 1988. Retrovirus expressed Haemagglutinin protects against lethal Influenza Virus infections. *J. Virol.* 62: 3014-3019.
- 78.- Johnson, D.C., Maxfield, B.G. and Moulthrop, J.I. 1976. Epidemiologic studies of the 1975 Avian Influenza Virus Infection in laying chickens. *Avian Dis.* 20: 422-424.
- 79.- Johnson, D.C. Maxfield, B.G. and Moulthrop, J.I. 1977. Epidemiologic studies of the 1975 Avian Influenza outbreak in chickens in Alabama. *Avian Dis.* 21: 167-177.
- 80.- Kaleta, E.F. 1987. Epidemiology of Avian Influenza in pet birds and free living birds other than migratory waterfowl. *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza* Pp. 142-149. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 81.- Karunakaran, D., V.S. Hinshaw, P. Poss, J. Newman and D. Halvorson. 1983. Influenza outbreak in Minnesota turkeys due to subtype H10N7 and possible transmission by waterfowl. *Avian Dis.* 27: 357-366.

- 82.- Karunakaran, D., J.A. Newman, D.A. Halvorson and A. Abraham. 1987. Elevation of inactivated Influenza vaccines in market turkeys. *Avian Dis.* 31: 498-503.
- 83.- Kawaoka, Y. and R.G. Webster. 1985. Evolution of the A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) Influenza Virus. *Virology* 146: 130-137.
- 84.- Kawaoka, Y., C.W. Naeve and R.G. Webster. 1987. Molecular characterization of the A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) Influenza Viruses. *Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza* Pp. 197-206. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 85.- Kendal, A.P. 1982. Newer techniques in antigenic analysis with Influenza Viruses. In: A.S. Beare (ED.) *Basic and applied Influenza research*. Pp. 51-78. CRC Press, Inc. Boca Raton, FL, U.S.A.
- 86.- Kida, H., R. Yanagawa and Y. Matsouka. 1980. Duck Influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect. Immun.* 30: 547-553.
- 87.- Kida, H., Y. Kawaoka, C.W. Naeve and R.G. Webster. 1987. Antigenic and genetic conservation of H3 Influenza Virus to wild ducks. *Virology* 159: 109-119.
- 88.- Kilbourne, E.D. 1987. *Influenza*. Plenum Press, New York, U.S.A.

- 89.- Kingsbury, D. 1985. Orthomyxo and Paramyxoviruses and their replication. In: B. Fields (ED.) Virology Pp. 1157-1178. Raven Press, New York, U.S.A.
- 90.- Kuroda, K., C. Hauser, R. Rott, H.D. Klenk and W. Doerfler. 1986. Expression of the Influenza A Virus killing a mammalian species- the mink. Arch. Virol. 86: 347-351.
- 91.- Lang, G., A.E. Ferguson, M.C. Connell and C.G. Wills. 1965. Isolation of an unidentified Haemagglutinating virus from the respiratory tract of turkeys. Avian Dis. 9: 495-504.
- 92.- Lang, G., B.T. Rouse, O., Navaran, A.E. Ferguson and M.C. Connell. 1968. A new Influenza Virus infection in turkeys I. Isolation and characterization of virus 6213. Can. Vet. J. 9: 22-29.
- 93.- Lang, G., O. Navaran and B.T. Rouse. 1970. Prevention of malignant Avian Influenza BY 1-Adamantamine Hydrochloride. Arch. Gesamte Virusforsch 32: 171-184.
- 94.- Lang, G., A. Gagnon and J.R. Geraci. 1981. Isolation of Influenza A Virus from seals. Arch. Virol. 68: 189-195.

- 95.- Lasley, F.A. 1987. Economics of Avian Influenza: Control Vs. Noncontrol. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 390-399. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 96.- Laver, W.G. 1963. The structure of Influenza Viruses II. Disruption of the virus particle and separation of neuraminidase activity. *Virology* 20: 251-262.
- 97.- Lapkind, M., Y. Weisman, E. Shilmanter and D. Shoham. Studies Influenza Viruses in R.A. Bankowski (ED.) Proc. 1st. Symp. Avian Influenza. Pp. 30. Carter Comp. Corp., Richmond, VA, U.S.A.
- 98.- Lu, B.I, R.G. Webster and V.S. Hinshaw. 1982. Failure to detect Haemagglutination-Inhibiting antibodies with intact Avian Influenza Virions. *Infect. Immun.* 38: 530-535.
- 99.- Mc Capes, R.H. and R.A. Kankowski. 1987. Use of Avian Influenza vaccines in California turkeys breeders-medical rationale. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 271-278. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 100.- Mc Quillin, J., C.R. Madeley and A.P. Kendal. 1985. Monoclonal antibodies for the rapid diagnoses of Influenza A and B Virus infections by immunofluorescence. *Lawlet* 2: 911-914.

- 101.- Meuleman, S.G. 1987. Status of Avian in Western Europe: 1981-1987. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 77-83. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 102.- Michail, G. 1962. ± A new living vaccine against Fowl Plague disease. Nature (London) 1951: 1231-1232.
- 103.- Mohan, R., Y. M. Saif. G.A. Erickson, G.A. Gustafson and B.C. Easterdan. 1981. Serologic and epidemiologic evidence of infection in turkeys with an agent related to the swine Influenza Virus. Avian Dis. 25: 11-16.
- 104.- Mohanty/Dutta. 1983. Virología Veterinaria. De. Interamericana. México, D.F. pp 291-293.
- 105.- Mosqueda, A. y B. Lucio. 1985. Enfermedades comunes de las aves domésticas. SUA-UNAM. 1a. Edic.
- 106.- Murphy, T.M. 1987. The control of Avian Influenza in Ireland. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 39-50. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 107.- Murphy, F.A. and A.P. Kendal. 1987. Biotechnology and modern vaccine development. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 434-473. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.

- 108.- Murphy, B.R. and R.G. Webster. 1985. Influenza Viruses. In: B. Fields (ED.) Virology Pp. 1179-1190. Raven Press, New York, U.S.A.
- 109.- Naeve, C.W. and R.G. Webster. 1983. Sequence of the Haemagglutinin gene from Influenza Virus A/Seal/Mass/1/80. Virology 129: 298-308.
- 110.- Naeve, C.W., R.G. Webster and V.S. Hinshaw. 1984. Mutations in the Haemagglutinin receptor binding site can change the biological properties of an Influenza Virus. J. Virol. 51: 567-569.
- 111.- Nakamura, R.M. and B.C. Easteterdan. 1967. Serological studies of Influenza in animals. Bull. WHO 37: 559-567.
- 112.- Narayan, O., G. Lang and B.T. Rouse. 1969. A new Influenza A Virus infection in turkeys IV. Experimental susceptibility of domestic birds to virus strain Turkey/Ontario/7732/1966. Arch. Gesamte Virus Forsh 26: 149-165.
- 113.- Nestorowicz A., Y. Kawaoka, W.J. Bean and R.G. Webster. 1987. Molecular analysis of the Haemagglutinin genes of Australian H7N7 Influenza Viruses: Role of Passerine birds in maintenance of transmission?. Virology 160: 411-418.
- 114.- Nettles, V.F., J.M. Wood and R.G. Webster. 1985. Wildlife surveillance associated with an outbreak of lethal H5N2 Avian Influenza in domestic poultry. Avian Dis. 29: 733-741.

- 115.- Palmer, D.F., M.T. Coleman, W.R. Dowale and G.C. Schild. 1975. Advanced laboratory techniques for Influenza diagnosis. Immunology Series No. 6. U.S. Dept. H.E.W., P.H.S., C.D.C., Atlanta, GA, U.S.A.
- 116.- Diagnostic procedures for Avian Influenza. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 222-227. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 117.- Pearson, J.E., D.A. Senne, E. Carbrey, G.A. Gustafson, J.G. Landgraf, D.R. Cassidy and G.A. Erickson. 1987. Laboratory support for the Pennsylvania/Virginia Avian Influenza Virus selected during replications in ducks. J. Wild. Dis. 25: 507-513.
- 118.- Philpott, M.S., B.C. Esaterdan and V.S. Hinshaw. 1989. Neutralizing epitopes of the H5 Haemagglutinin of a virulent Avian Influenza Virus and their relationships to pathogenicity. J. Virol. 63: 3453-3489.
- 119.- Porter, A.G., C Barber, N.H. Carey, R.A. Hallewell, G. Threlfall and J.S. Emtage. 1979. Complete nucleotide sequence of an Avian Influenza Virus Haemagglutinin gene from cloned DNA. Nature 282: 471-477.
- 120.- Poss, P.E. and D.A. Halvorsen. 1987. The nature of Avian Influenza in turkeys in Minnesota. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 112-117. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A

- 121.- Poss, P.E., D.A. Halvorson and D. Karuwakaran. 1981. Economic impact of Avian Influenza in domestic fowl in the United States. In: R.A. Bankowski (ED.) Proc. 1st. Int. Symp. Avian Influenza, Pp. 110-111. Carter Copm. Corp., Richmond, VA, U.S.A.
- 122.- Proceedings 1st. International Symposium on Avian Influenza. 1981. Carter Comp. Corp., Richmond, VA, U.S.A.
- 123.- Proceedings of 32rd. WPDC. U. of California, 1983.
- 124.- Proceedings of 33rd. WPDC. U. of California, 1984.
- 125.- Proceedings of 34th. WPDC. plus an Avian Paramixovirus Workshop. U. of California, 1985.
- 126.- Proceedings of 36th. WPDC. U. of California, 1987.
- 127.- Resende, M. 1980. Comparative pathogenesis of virulent and avirulent Avian Influenza Viruses in turkeys. Ph.D. Diss. University of Wisconsin, Madison, WI, U.S.A.
- 128.- Rogers, G.N. and J.C. Raulson. 1983. Receptor determinants of human and animal Influenza Virus isolates differences in receptor specificity of the H3 Haemagglutinin based on species of origin. *Virology* 127: 361-373.

- 129.- Rott, R. and C. Scholtissek. 1982. The molecular basis of biological properties of Influenza Viruses. In: A.S. Beare (ED.) Basic and applied Influenza research. Pp. 189-210. CRC: Press Inc., Boca Raton, FL, U.S.A.
- 130.- Rouse, B.T., G. Lang and O. Narayan. 1968. A new Influenza A Virus infection in turkeys. J. Cop. Pathol. Ther. 78: 525-533.
- 131.- Rowan, M.K. 1962. Mass mortality among european common terns in South Africa in April-May of 1961. Br. Birds 55: 103-114.
- 132.- Salsbury. 1994. Enfermedades de las aves. México, D.F. Pp. 5.
- 133.- Sandhu, T.S. and V.S. Hinshaw. 1981. Influenza A Virus infection in domestic ducks. In: R.A. Bankowski (ED.) Proc. 1st. Int. Symp. Avian Influenza. Pp. 93-99. Carter Comp. Corp., Richmond, VA, U.S.A.
- 134.- Schaffer, W. 1955. Vergleichende sero-immunologische untersuchungen ueber die viren der Influeza and Klassichen Geflugeldest. Z. Naturfosch 106: 81-91.
- 135.- Schohssek, C. and A. Naylor. 1988. Fish farming and Influenza Pandemics. Nature 331: 215.

- 136.- Schulman, J.L. and E.D. Kilbourne. 1969. Independent variation in the nature of Haemagglutinin and Neuroaminidase antigens of Influenza Virus: Distinctiveness of Haemagglutinin antigens of Hong Kong/68/ Virus. Proc. Nat. Acad. Sci. 63: 326-333.
- 137.- Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Dirección General de Salud Animal (DINESA). Dispositivo Nacional de Emergencia de Salud Animal. Influenza Aviar (Edición Especial) pp. 3-65 México, D.F.
- 138.- Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Operativo de emergencia para el control y erradicación de la Influenza Aviar. 16 de febrero de 1995.
- 139.- Selfried, O. 1931. Gefluegelpest-Encephitis. Pathologische Histologic Lubarsch-osterfang er gebnisse der allgemenien Pathologic und Pathologischen. Anat. Menschen Tiere 21: 661-665.
- 140.- Senne, D.A., J.E. Pearson, Y. Kawaoka, E.A. Carbrén and R.G. Webster. 1987. Alternative methods for evaluation of pathogenicity of chicken Pennsylvania H5N2 Viruses. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 246-257. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 141.- Skeeles, J.R., R.I. Morrissey, A. Nagy, F. Helm, T.O. Buna, M.J. Langford, R.E. Long and R.O. Apple. 1984. The use of fluorescent antibody (FA)

techniques for the rapid diagnosis of Avian Influenza (H5N2) associated with the Pennsylvania outbreak of 1983-1984. Proc. 3th. N Central Avian Dis. Cont. p. 32.

142.- Slemons, R.D. and B.C. Easterdan. 1972. Host response differences among five bird species to an Influenza A Virus Turkey/Ontario/7732/66 (H5N2?). Bull WHO 17: 521-525.

143.- Slemons, R.D., R.S. Cooper and J.S. Orsborn. 1973. Isolation to type A Influenza Viruses from imported exotic birds. Avian Dis. 17: 746-751.

144.- Slemons, R.D., D.C. Johnson and T.G. Malone. 1973. Influenza type A isolated from imported exotic birds. Avian Dis. 17: 458-459.

145.- Snyder, B.B., W.W. Marquardt, F.S. Yancen and P.K. Savage. 1985. An Enzyme-linked immuno-sorbent assay for the detection of antibody against Avian Influenza Virus. Avian Dis. 29: 136-144.

146.- Stone, H.A. 1987. Efficacy of Avian Influenza oil-emulsion vaccines in chickens of various ages. Avian Dis. 31: 183-190.

147.- Stone, H.A. 1988. Optimization of Hydrophilic-lipophil balance for improved efficacy of Newcastle disease and Avian Influenza oil emulsion vaccine. Avian Dis. 32: 68-73.

- 148.- Stubbs, E.L. 1926. Fowl Pest. J. Amer. Vet. Med. Assn. 68: 3-12.
- 149.- Stubbs, E.L. 1965. Fowl Plague. In: H.E. Biester and H. Schwarte (EDS.) Diseases of Poultry. 5th. Ed. Iowa State Univ. Press, Ames, IO: 599-608.
- 150.- Tasluro, M., P. Ciborowski, H.D. Klenk, C. Pulverer and R. Rott. 1987. Role of Staphylococcus protease in the development of Influenza Pneumonia. Nature 325: 536-537.
- 151.- Tumova, B. 1987. Avian Influenza and Paramixoviruses in central and eastern Europe: A review. Proc. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 84-89. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 152.- Union Nacional de Avicultores: Influenza Aviar. Correo Avícola. Año VII. Núm 8. Ago. 94. Pp. 43-37.
- 153.- Union Nacional de Avicultores: Influenza Aviar. Correo Avícola. Año VII. Núm 9. Sep. 94. Pp. 16-23.
- 154.- Union Nacional de Avicultores: Influenza Aviar. Correo Avícola. Año VII. Núm 10. Oct. 94. Pp. 24-28.
- 155.- Union Nacional de Avicultores: Influenza Aviar. Correo Avícola. Año VIII. Núm 1. Ene. 95. Pp. 21-33.

- 156.- Van Campen, H., B.C. Easterdan and V.S. Hinshaw. 1989. Virulent Influenza A Viruses: Their effect on avian lymphocytes and macrophages *in vivo* and *in vitro*. *J. Gen. Virol.* 70: 467-472.
- 157.- Van Deusen, R.A., V.S. Hinshaw, D.A. Senne and D. Pellacam. 1983. Micro Neuroaminidase-inhibition assay for classification of Influenza A Virus Neuroaminidases. *Avian Dis.* 27: 715-750.
- 158.- Walls, H.H., M.W. Harmon, J.J. Stagle, C. Stocks D., and A.P. Kendal. 1986. Characterization and evaluation of monoclonal antibodies developed from typing Influenza A and Influenza B Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 23: 240-245.
- 159.- Webster, R.G. and W.G. Layer. 1975. Antigenic variation of Influenza Viruses. In: E.D. Kilbourne (ED.) *The Influenza Viruses and Influenza*. Pp. 270-314. Academic Press, New York, U.S.A.
- 160.- Webster, R.G. and R. Rott. 1987. Influenza Virus A pathogenicity. The pivotal role of Haemagglutinin. *Cell* 50: 665-666.
- 161.- Webster, R.G., Y. Kawaoka, W.J. Bean, C.W. Beard and M. Brugh. 1985. Chemotherapy and vaccination: A possible strategy for the control of highly virulent Influenza Virus. *J. Virol.* 55: 173-176.

- 162.- Webster, R.G., Y. Kawaoka and W.J. Bean, Jr. 1986. Molecular changes in A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) Influenza Virus associated with acquisition of virulence. *Virology* 149: 165-173.
- 163.- Weisman, V., M. Lapkind, E. Shilimantser and A. Aronovici. 1987. Current situation on Avian Influenza in Israel from 1981-1986. 2nd. Int. Symp. Avian Influenza Pp. 50-95. U.S. Anim. Health Assoc., Athens, GA, U.S.A.
- 164.- WHO Expert Committee . 1971. A revised nomenclature for Influenza Viruses. *Bull. WHO* 45: 119-124.
- 165.- WHO Expert Committee . 1971. A revised nomenclature for Influenza Viruses: A WHO memorandum. *Bull. WHO* 58: 585-591.
- 166.- Wiley, D.C., I.A. Wilson and J.J. Skehel. 1981. Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong Influenza Haemagglutinin and their involvement in antigenic variation. *Nature* 289: 373-378.
- 167.- Wood, J.J., Y. Kawacka, I.A. Newberry, E. Bordwell and R.G. Webster. 1985. Standardization of inactivated H5N2 Influenza vaccine and efficacy against lethal A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 infection. *Avian Dis.* 29: 867-872.
- 168.- Wood, J.M., R.G. Webster and V.F. Nettles. 1985. Host range of A/Chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) Influenza Virus. *Avian Dis.* 29: 198-207.

169.- World Health Organization. 1979. Reconsideration of Influenza A Virus nomenclature: A WHO Memorandum. Bull. World Health Organization 57: 227-233.