



Antecedentes y origen de la epidemia

Ma. Eugenia Manjarrez Zavala¹

RESUMEN. Durante el siglo pasado se presentaron tres principales pandemias por el virus de influenza que dejaron un devastador número de muertes de seres humanos. La reciente propagación del virus influenza A H5N1 en aves domésticas y silvestres ha incrementado la amenaza de la infección en seres humanos con el subtipo H5N1. El virus se detectó por primera vez en China en 1996, donde causó la muerte de algunos gansos. Se propagó rápidamente a Europa y África, causando la muerte de miles de aves y de más de 100 personas. La zoonosis por este virus altamente patógeno H5N1 ha causado una alarma global por la posibilidad de que evolucione y surja una nueva cepa de virus para humanos. La vigilancia sobre salud, en la mayoría de los países está enfocada en la reducción de la morbilidad y mortalidad, y la OMS ha convocado a todos los países para que tomen medidas para su preparación, para identificar las necesidades prioritarias y para desarrollar un Plan Nacional de Prevención en caso de pandemia por influenza. El éxito de estas acciones dependerá de los avances de cada miembro de la comunidad internacional.

Palabras clave: Influenza, H5N1, pandemia, virus respiratorios.

ABSTRACT. During the past century, three major influenza pandemics took place leading to a devastating number of deaths. Recent spread of avian influenza A H5N1 virus to poultry and wild birds has increased the threat of human infection with H5N1 virus worldwide. The virus was first detected in China in 1996, when it killed some geese. They rapidly spread to Europe and Africa, and caused the death of thousands of the birds and more than 100 people. The outbreak of this highly pathogenic H5N1 influenza virus has caused global concern over the possible evolution of a novel human strain. Health policy in most countries will then be focused on reducing morbidity and mortality, and WHO urges all countries to take actions now to assess their level of preparedness, identify priority needs and develop a national influenza preparedness plan. The success of these actions will depend on the preparations made in advance by each member of the International community.

Key words: Influenza, H5N1, pandemic, respiratory viruses

En 1918-1919, en menos de un año el virus de influenza subtipo H1N1 causó entre 20 y 50 millones de muertes de seres humanos, actualmente el subtipo H5N1 ha causado la muerte de millones de aves y ha infectado a numerosos seres humanos, con una mortalidad mayor al 50%. ¿Estará próxima otra pandemia por este virus? ¿Seremos capaces de contrarrestarla? ¿La virulencia del virus menguará? ¿La humanidad estará preparada para enfrentar una pandemia?

INTRODUCCIÓN

Los reportes de influenza datan de muy antiguos tiempos, son numerosas las epidemias y pandemias originadas por este virus, durante el siglo pasado, tres principales pandemias por el virus de influenza azotaron a la humanidad, dejando un número impresionante de muertes. La primera y más devastadora se presentó durante 1918-1919, conocida como «Influenza Española», causada por el virus de influenza tipo A subtipo H1N1, que originó entre 20 a 50 millones de muertes,^{1,2} generalmente el virus de influenza A es de mayor impacto en niños y en ancianos, sin embargo durante esta pandemia el virus se comportó de manera inusual, y los más afectados fueron adultos jóvenes. La pandemia de 1957, conocida como «Influenza asiática», causó 2 millones de muertes,¹ el virus de influenza A causante fue el subtipo H2N2. Once años más tarde se presentó otra pandemia también de grandes dimensiones que causó alrededor de 1 millón de muertes, «Influenza de Hong Kong»,¹ causada por el subtipo H3N2, que actualmente es el subtipo predominante.^{1,3}

¹ Departamento de Investigación en Virología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas».

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Ma. Eugenia Manjarrez Zavala
Calzada de Tlalpan Núm. 4502
Colonia Sección XVI 14080, Tlalpan México, D.F.
Tel. 56 66 45 39 ext. 123
E-mail: e_manjarrez@yahoo.com

VIRUS DE INFLUENZA

La familia *Orthomixoviridae* incluye a todos los virus de influenza, con tres tipos, A, B y C. El tipo A se relaciona con las pandemias que han golpeado a la humanidad. Este virus infecta una amplia variedad de especies de aves domésticas y silvestres como pollos, pájaros, pavos, guajolotes, patos, gansos, cisnes entre otras, y algunas especies de mamíferos (acuáticos como focas, ballenas) otros mamíferos como el cerdo, caballo y al hombre. El tipo B se relaciona con pequeñas epidemias, generalmente infecta al humano y el tipo C sólo causa ligeros cuadros o es asintomático.³

Los virus de influenza son de un tamaño de 80 a 120 nm, tienen un genoma de ARN segmentado (8 segmentos en A, B y 7 en C), el ARN es de cadena sencilla y de polaridad negativa. Este tipo de genoma es exclusivo para esta familia de virus, característica que les permite ser tan inestables en sus características antigenicas y patogénicas. Presentan alrededor de 10 genes (A y B) y 8 (en C), además ostentan una envoltura con composición semejante a la de las células hospederas. De la envoltura se proyectan tres proteínas transmembranales de superficie, que son codificadas por el virus: proteína matriz M (M1 y M2), una hemaglutinina (HA), y una neuraminidasa (NA). La HA es la proteína de reconocimiento y unión al receptor de la célula, la NA es una enzima que actúa sobre el receptor durante la liberación de las partículas recién sintetizadas, rompiendo enlaces para que los virus puedan ser liberados e infecten a otras células. Estas dos proteínas son glicoproteínas, que definen los subtipos virales, actualmente se reconocen 16 subtipos de HA y 9 de NA.¹⁻³ Además de las proteínas de superficie, los virus de influenza tienen otras proteínas con diferentes funciones. Por la naturaleza del genoma de ARN y además segmentado los virus pueden sufrir una alta frecuencia de variación, de los mecanismos de variación los más estudiados son: la variación menor o desviación antigenica conocida como «drift», que consiste en cambios menores en los epítopes de las glicoproteínas HA y NA y surgen por selección de mutantes, es decir se presentan elevados índices de mutación, ya que la ARN polimerasa no repara con eficiencia los errores que se presentan durante la replicación del genoma, por lo que estos cambios se presentan con alta frecuencia;^{2,3} la segunda variación antigenica es el desplazamiento o cambio antigenico «shift», éstos son cambios fuertes que dan origen a nuevas cepas que presentan antígenos de superficie distintos a los ya existentes. Los cambios se presentan principalmente en las glicoproteínas HA y NA sin descartar a las otras proteínas;⁴⁻⁹ generalmente estos cambios son de baja frecuencia, presentándose entre 10 a 20 años.^{3,6}

El sistema inmune responde principalmente contra las proteínas HA y NA, ante dicha respuesta se ejerce una fuerte presión de selección sobre el virus. De manera que las variaciones genéticas y de recombinación del virus alteran las propiedades antigenicas de ambas glicoproteínas.³⁻⁵

Los 16 subtipos de HA (H1-H16) y de los 9 de NA (N1-N9) todos se han detectado en aves, mientras que en el hombre se han revelado H1, H2 y H3. Por consecuencia cuando aparece un subtipo diferente que logra infectar al humano como H5 N1, éste no será reconocido por el sistema inmune. Los otros genes y proteínas han recibido menos atención, sin embargo cada vez existen más evidencias de que algunos de ellos también juegan un papel importante en la patogenia del virus.^{1,7-10}

Los virus de influenza A de humanos y de aves difieren en el receptor celular que reconocen, ácido siálico α 2-6 galactosa (AS α 2-6 gal) para el humano y ácido siálico α 2-3 galactosa (AS- α 2-3 gal) para aves.¹¹⁻¹³ El reconocimiento del receptor AS- α 2-3 gal a AS- α 2-6 gal es uno de los cambios primarios que deben ocurrir antes de que los virus de influenza puedan infectar y replicarse efectivamente en el humano,¹¹⁻¹³ cuando esta condición se da, entonces el virus adquiere un potencial infectivo que puede llegar a causar una pandemia.¹²⁻¹⁴ Estudios recientes reportan que el receptor AS- α 2-3 gal ha sido detectado en el epitelio del aparato respiratorio de algunos humanos aunque en proporciones pequeñas.^{11,12}

POR QUÉ INFLUENZA AVIAR

En las aves son numerosas las especies que pueden ser infectadas por el virus de influenza A, incluyendo aves domésticas de corral, jaulas y gallineros, aves silvestres que migran y aves acuáticas.¹⁴⁻¹⁸ En la mayoría de las aves el virus puede ser inocuo y es eliminado por las heces, sin causar enfermedad, sin embargo cuando los virus presentan mayor virulencia causan enfermedad en las aves y se transmite fácilmente y en algunas ocasiones son mortales.^{12,13}

Se han realizado numerosos estudios de rastreo del virus de influenza A, que demuestran que todos los subtipos conocidos del virus se pueden aislar de aves.¹²⁻¹⁷ Si consideramos que en aves son 16 variedades de HA (H1-H16)⁷ y 9 de Na (N1-N9),⁷ que estos virus pueden recombinar fácilmente y que un virus, sólo puede tener una HA y una NA, lo que permite que por lo menos existan 145 posibles combinaciones de virus de influenza A. En el humano sólo se han caracterizado los subtipos H1, H2 y H3 y N1-N2; en los caballos H3 y H7 y N7 y N8;³ en tanto que en el cerdo se han caracterizado los subtipos H1 y H3 y N1 y N2.³ Hasta ahora se ha obser-

vado que en todos los animales que se han estudiado, se han encontrado los subtipos virales que se hallan en las aves. Los patos migratorios son particularmente importantes, ya que al parecer son más resistentes a desarrollar enfermedad, mientras que las aves de corral como gallinas, pollos, pavos son más susceptibles a desarrollar enfermedad.^{3,14,15} Estos hallazgos sugieren que las aves son el reservorio natural del virus de influenza A, y es posible que el virus de influenza A de los mamíferos, todos sean de origen aviario, por lo que se le da el nombre de **influenza aviaria**.

Es reconocido que la mayoría de los virus infectan de manera preferente a una sola especie, sin embargo cuando un virus sufre un cambio que le capacite para infectar otra especie, se dice que el virus ha dado un «**salto de especie**» o «**salto de la barrera de especie**», este fenómeno se ha comprobado claramente en el virus de influenza A.^{3,11,12,18-20}

El subtipo de influenza AH5N1 ya había circulado en aves, sin embargo su diseminación ha causado daño en aves de corral y silvestres y han incrementado el riesgo de la infección en el humano.¹³ Se detectó inicialmente en Asia, donde causó una fuerte repercusión económica y en la salud.^{12,13,20-25} Posteriormente se extendió hacia numerosos países en Asia, Europa y África, infectando no sólo a las aves sino también al humano.^{12,13}

La amplia diseminación y los millones de aves muertas de las que se ha aislado, sugieren que el virus representa un patógeno altamente virulento para los humanos y que puede dar lugar a una pandemia.^{12,13,22,24}

¿SE CONSIDERA AL CERDO COMO HUÉSPED EN EL CUAL EL VIRUS SE ADAPTA PARA INFECTAR AL HUMANO?

Se ha observado que los cerdos son susceptibles tanto a virus de influenza A de origen aviario como de humano, por lo tanto pueden ser infectados directamente por estos virus y cuando dos virus, uno de origen aviario y otro de origen humano infectan a un cerdo al mismo tiempo, surge una mezcla de virus (recombinación, donde fragmentos completos se pueden combinar),^{3,10,18-21,25-27} que resultan completamente nuevos, con una gran variedad de características nuevas, entre las que se encuentran, el que el virus puede infectar al humano o sea que adquiere la capacidad de dar el «salto de especie» y con ello, el adquirir diferentes grados de virulencia para el humano, desde los virus que son no funcionales (partículas defectivas) hasta los que adquieren capacidades potencialmente patógenas.^{3,28} Como se trata de virus nuevos, el sistema inmune no tiene memoria de protección contra ellos, por lo tanto es incapaz de solucionar la infección.^{3,29}

H5N1 EMERGE

Considerando los siguientes puntos:

- Los virus de influenza A, se consideran de origen aviario
- Las aves se consideran el reservorio del virus
- En la mayoría de las veces los virus son inocuos, o establecen un equilibrio en las aves
- Los virus de influenza A pueden infectar a otras especies, incluyendo al hombre^{1,3,23-25}
- Que antes de infectar al humano, está la restricción de especie, principalmente por la especificidad del receptor³
- Para que los virus de influenza A infecten al humano deben pasar por otro huésped; el cerdo^{20,28}

Sin embargo, en Asia donde el virus de influenza A subtipo H5N1 circulaba en aves, en 1996 en la provincia de Guangdong, China,^{12,23,30,31} ocasionó la muerte de numerosas aves, no se le dio mucha atención, pensando que se trataba de un brote sin mucha importancia. Fue hasta que en Hong Kong en mayo de 1997 este virus infectó a aves domésticas y causó la muerte de 6,500 gallinas de granjas, y 18 humanos enfermaron, de los cuales murieron 6,^{12,19} más tarde se demostró que los 18 humanos infectados contrajeron al virus directamente de pájaros y pollos infectados.¹²

De esta manera se estaba presenciando una variante del virus de influenza aviario que saltaba directamente al hombre sin pasar por otro huésped^{11,19,20} y que además tenía un potencial patogénico altamente mortal, que ignoraba la premisa sobre la necesidad del huésped mezclador. Fue necesario sacrificar millones de aves, con lo que se creyó se acabaría la epidemia, pero en realidad se trataba de la primera oleada del virus H5N1.

El virus siguió circulando en patos aparentemente sanos en las costas de provincias de China^{12,23} y en 2003 se encendió una nueva luz de alarma, ahora en Hong Kong aparecían dos nuevos casos con un fallecimiento.^{19,21} Por esa misma fecha en Holanda se reporta un brote, pero en este caso fue por el subtipo H7N7.¹⁹ En 2004 Tailandia, Vietnam (en 33 de 64 provincias que tiene Vietnam) y Japón,^{12,15,19,23,32} notificaron los primeros casos de influenza aviaria H5N1, lo que hizo necesario sacrificar más de un millón de pollos, gallinas, patos, gansos y codornices. Varios de estos casos estaban relacionados a brotes de influenza aviaria H5N1 en aves de corral que iniciaron en 2003.^{3,19,32} De manera que de 1997 a mayo de 2005 el virus de influenza H5N1 se encontraba confinado en Asia,^{11,12,26} especialmente en China. Con la presencia del virus en aves silvestres la infección rápidamente se propagó hacia Europa y África,^{12,23} se detectaron cisnes, patos y gansos que murieron infectados por influenza H5N1. Para octubre de 2005, la infección se confirmó en

Turquía²² y la primera muerte humana en ese país se presentó en junio de 2006. También en 2005 se confirma el primer caso en Indonesia³³ y para febrero de 2006 en la India.³⁴ Hasta julio de 2006 se habían confirmado 232 casos en humanos con una mortalidad del 58%.²² En el cuadro 1 se muestra un reporte de la OMS sobre los casos de influenza aviar H5N1 confirmados, hasta febrero 3 de 2007 y en la figura 1 se muestra un mapa en el que se indican los países en los que se ha identificado la infección por este subtipo viral en humanos.

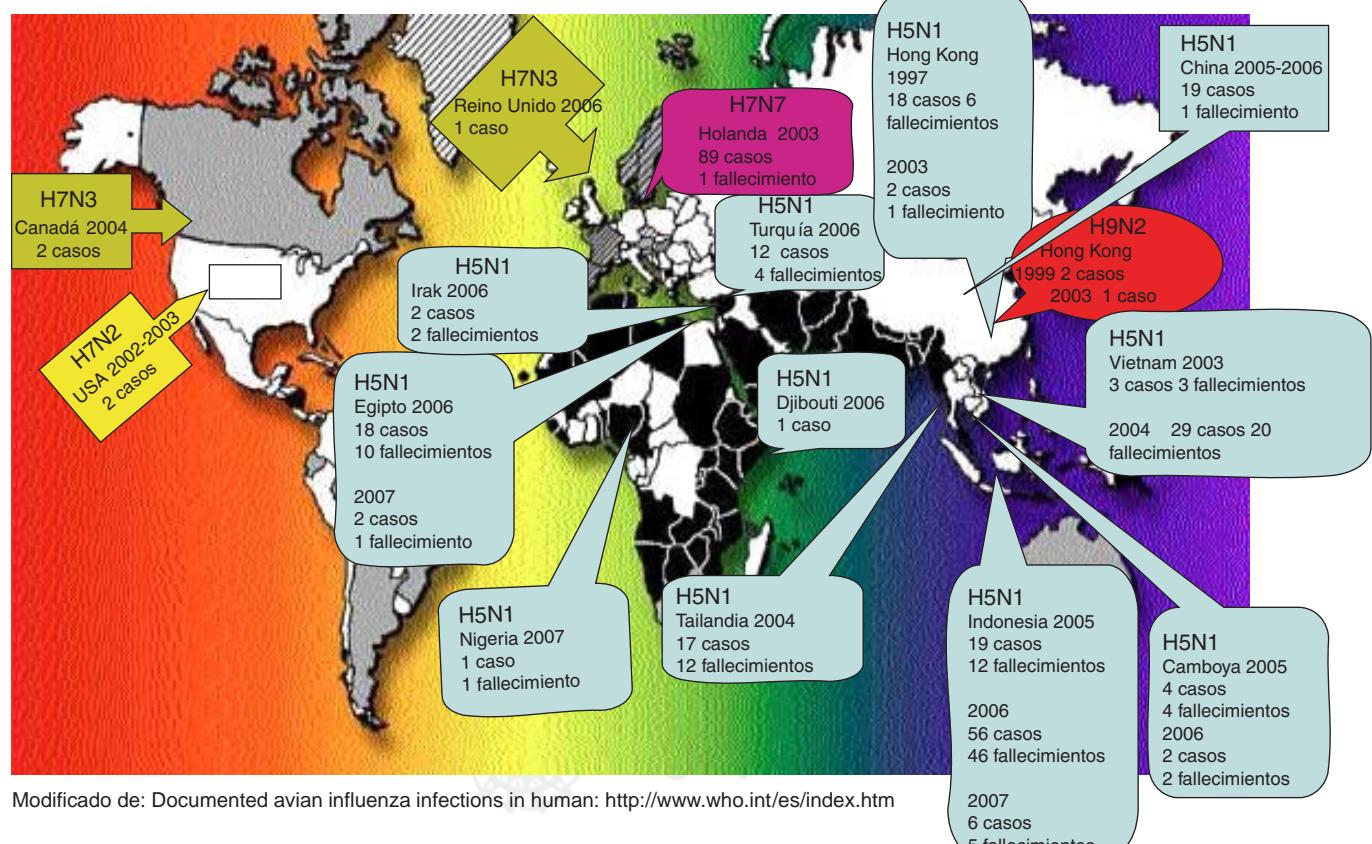
El análisis y comparación de la estructura antigenética de los virus de influenza A subtipo H5N1 han arrojado resultados que muestran pequeñas diferencias antigenéticas pero suficientes para caracterizarlos como dos cladas, la 1 y la 2 que a su vez son subdivididas en 3 subcladas.^{11,12} En la figura 2 se señalan las regiones en las cuales se han caracterizado las cladas del subtipo H5N1 hasta 2006.

Durante los brotes producidos en Asia, Europa y África, el número de muertes por la infección rebasa a la mitad de personas infectadas: se reporta alrededor del 75% para Indonesia, 67% en China y Tailandia, y 45% para Vietnam.³⁵ Aun cuando éstos han variado, la mortalidad sigue siendo alta.

Cuadro 1. Fases de la OMS de preparación de plan pandémico.

Fase interpandémica	Bajo riesgo de casos humanos	1
No hay casos humanos	Riesgo elevado de casos humanos	2
Alerta pandémica	No existe transmisión interhumana o ésta es muy limitada	3
	Evidencia de incremento de transmisión interhumana	4
El nuevo virus provoca casos en humanos	Evidencia significativa de incremento de transmisión interhumana	5
Pandemia	Transmisión interhumana eficiente y sostenida	6

Modificado de: Secretaría de Salud. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Influenza. Secretaría de Salud - México 2006. www.salud.gob.mx



Modificado de: Documented avian influenza infections in human: <http://www.who.int/es/index.htm>

Figura 1. Casos de influenza A en humanos y en diferentes países.

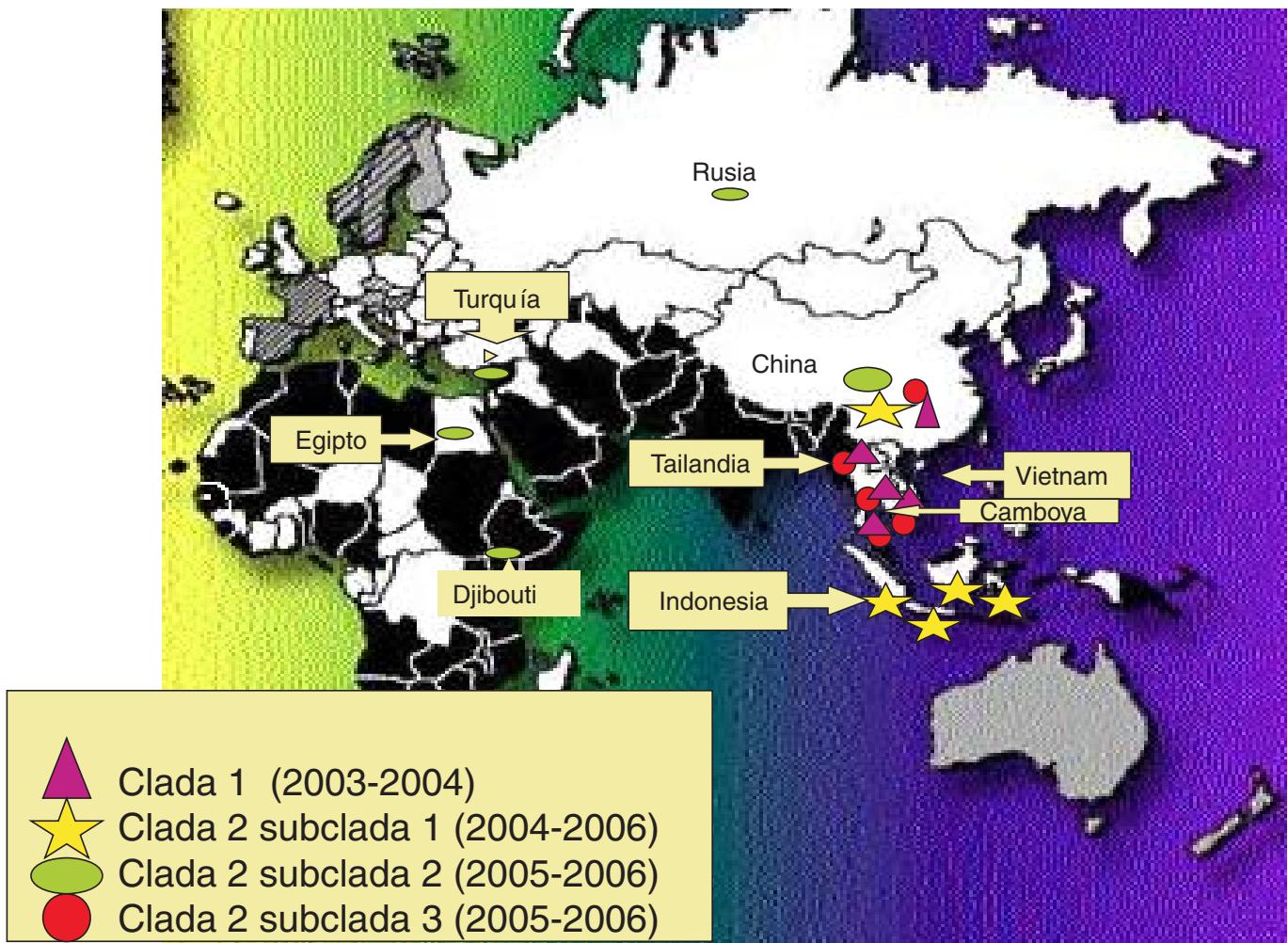


Figura 2. Caracterización de algunos de los virus de influenza AH5N1

Los síntomas de la influenza AH5N1 en el humano incluyen desde síntomas típicos de la influenza de humanos como fiebre, tos, dolor de garganta y dolores musculares, otras como infección ocular, neumonía, dificultad respiratoria severa entre otras.^{15,36} Referente a la transmisión, se puede dar por diversas fuentes como secreciones nasofaríngeas, heces contaminadas, equipamiento contaminado, ropa y calzado de personas que hayan estado en contacto con el virus, cajones de pollos y envases para los huevos de aves.³⁷⁻³⁹ Con respecto a la prevención, numerosos grupos de trabajo están tratando de diseñar vacunas efectivas, tanto en el humano como para las aves,^{2,40-42} ya que es evidente la necesidad de controlar la infección entre las aves y tener recursos para prevenir en lo más posible la infección en el humano. Durante el desarrollo de vacunas obtenidas de cada clada, se probaron con hurones que se infectaron con cada clada del virus, los resultados mostraron que la vacuna

contra una clada no proporciona protección ante la otra clada, sin embargo los autores comentan que al ser pocas las personas que han estado expuestas al antígeno H5, el recibir la vacuna puede proporcionar cierta protección.^{12,36} En lo que toca a fármacos antivirales se ha visto que H5N1 es resistente a los fármacos que comúnmente se utilizan para combatir al virus de influenza, como la amantadina y la rimantadina. En trabajos realizados al respecto muestran que la mayoría de los virus de la clada 1 (ejemplo A/Vietnam/1203/2004) son más resistentes a la amantadina y rimantadina, mientras que los virus de la clada 2 (por ejemplo A/Indonesia/5/2005) muestran mayor sensibilidad. Los virus H5N1 son sensibles a los inhibidores de neuramidasa (oseltamivir y zanamivir), pero es probable que el efecto se limite a los 2 primeros días de la infección.^{12,15,21,39,43} El contar con pruebas de diagnóstico rápidas y efectivas, también es una prioridad, ya que permitirían la administración rápida del trata-

miento específico,²² pero aún son necesarios más estudios, tanto con los antivirales como con las pruebas de diagnóstico.^{6,21,42}

Por ahora no se puede predecir si se va a presentar o no, o bien cuándo se puede desencadenar una pandemia por influenza aviar H5N1, pero los expertos de todo el mundo están en alerta, dadas las características del virus, ya que se tienen criterios que pueden ayudar a predecir o indicar la posibilidad de que se presente una pandemia como:

1. La capacidad que tiene el virus de ser patógeno en las propias aves
2. La capacidad que tenga el virus de replicarse en humanos
3. La ausencia de respuesta inmune del organismo humano para reconocer al virus
4. Capacidad de transmitirse de humano a humano

Hasta el momento podemos ver que el virus tiene una virulencia alta, al grado de causar la muerte de numerosas aves, se ha podido replicar en el humano y causar enfermedad y es altamente letal, con respecto al tercer punto, como se trata de un virus nuevo para el humano, la respuesta inmune es nula para contrarrestarlo, y el cuarto criterio «por ahora», no se ha cumplido, ya que no se ha podido transmitir de humano a humano de manera eficiente y sostenida.

Por otro lado, los expertos consideran que es posible que ocurra una pandemia por el virus de influenza A, por varias razones tales como:

- a) Han pasado más de 40 años desde que se presentó la última pandemia
- b) Los cambios de la ecología de la enfermedad y el comportamiento del virus han dado lugar a numerosas oportunidades para la aparición de nuevos virus pandémicos, por los dos tipos de mecanismos shift y drift

En cuanto a los índices de mortalidad están determinados por cuatro factores:

1. La virulencia del virus
2. Número de personas que se hayan infectado
3. La vulnerabilidad y capacidad inmunológica de las poblaciones infectadas
4. La disponibilidad y efectividad de las medidas preventivas

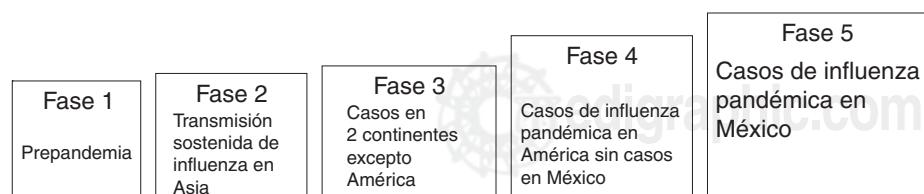
Por lo que se considera a la posible influenza pandémica como una de las principales emergencias mundiales de salud pública causada por un patógeno natural, y aun cuando no se pueda predecir cuándo, y si se presente o no, si ésta lograra tomar lugar, sería porque el virus cuenta con las características propias para su propagación, la cual permitiría una rápida diseminación y de grandes dimensiones. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO), la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE) unidas han recomendado a todos los países prepararse para la posibilidad de una pandemia de influenza y para tratar de evitar el impacto que ésta pudiera tener en la humanidad, expertos en la materia proponen y sugieren alternativas y medidas de prevención, así, en numerosos países se están preparando planes y estrategias para enfrentarla en caso necesario.^{6,18,21,24,39,41,44-51}

Con respecto a México, ante las recomendaciones internacionales en el 2004 se conformó un grupo de trabajo interinstitucional para desarrollar un «Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza» y cada institución debe contar con un plan interno de respuesta.⁵²

La OMS propone una escala en la que se presentan seis fases de riesgo incremental para la población en general y otra de cinco, específica para el país^{51,52} (*Cuadro 1 y Figura 3*).

CONCLUSIONES

Hasta el momento la propagación del virus H5N1 entre las personas ha sido limitada, sin embargo, sabemos que todos los virus de influenza tienen la capacidad de cam-



Modificado de: Secretaría de Salud. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza.

Secretaría de Salud - México 2006. www.salud.gob.mx

Figura 3. Escala propuesta por la OMS para la infección del virus de influenza H5N1 en México.

biar y puede adquirir esta capacidad, lo que sería de resultados fatales, y el poder limitar la infección, en mucho dependerá de la preparación, de las medidas que se tomen, así como de la respuesta de la comunidad internacional ante un caso de pandemia.

REFERENCIAS

1. Stephenson I. H5N1 vaccines: how prepared are we for a pandemic. *Lancet* 2006; 368: 965-6.
2. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Ebihara H, Hatta Y, Kim JH, Halfmann P, Hatta M, Feldmann F, Ali-monti JB, Fernando L, Li Y, Katze MG, Feldmann H, Kawaoka Y. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 2007; 445(7125): 267-8.
3. Lamb AR, Krug MR. *Orthomyxoviridae*: The viruses and their replication. In: Fields NB, Knipe DM, Howley PM, et al. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 1353-95.
4. Macken CA, Webby RJ, Bruno WJ. Genotype turnover by reassortment of replication complex genes from avian influenza A virus. *J Gen Virol* 2006; 87(Pt 10): 2803-15.
5. Rabidan R, Levine AJ, Robins H. Comparison of avian and human influenza A viruses reveals a mutational bias on the viral genomes. *J Virol* 2006; 80(23): 11887-91.
6. Clem A, Galwankar S. Avian influenza: preparing for a pandemic. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 563-70.
7. Nicholls H. Pandemic influenza: The inside story. *Plos Biology* 2006. www.plos biology.org
8. Chen GW, Chang SC, Mok CK, Lo YL, Kung YN, Huang JH, Shih YH, Wang JY, Chiang C, Chen CJ, Shih SR. Genomic signatures of human versus avian influenza A viruses. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9): 1353-60.
9. Maines TR, Chen LM, Matsuoka Y, Chen H, Rowe T, Ortin J, Falcon A, Nguten TH, Mai le O, Sedyaningshi ER, Harun S, Tumpey TM, Donis RO, Cox NJ, Subbarao K, Katz JM, Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(32): 12121-6.
10. Li Z, Jiang Y, Jiao P, Wang A, Zhao F, Tian G, Wang X, Yu K, Bu Z, Chen H. The NS1 gene contributes to the virulence of H5N1 avian influenza viruses. *J Virol* 2006; 80(22): 11115-23.
11. Shinya K, Kawaoka Y. [Influenza virus receptors in the human airway]. *Uirusu* 2006; 56(1): 85-9.
12. Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2179-85.
13. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso M, Usui T, Murata T. Haemagglutinin mutation responsible for the binding to H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 2006; 444(7117): 378-82.
14. Feare CJ, Yasue M. Asymptomatic infection with highly pathogenic avian influenza H5N1 in wild birds: how sound is the evidence? *Virol J* 2006; 3: 96.
15. Tanimura N, Tsukamoto K, Okamatsu M, Mase M, Imada T, Nakamura K, Kubo M, Yamaguchi S, Irishio W, Hayashi M, Nakai T, Yamauchi A, Nishimura M, Imai K. Pathology of fatal highly pathogenic H5N1 avian influenza virus infection in large-billed crows (*Corvus macrorhynchos*) during the 2004 outbreak in Japan. *Vet Pathol* 2006; 43(4): 500-9.
16. Woo PC, Lau SK, Yuen KY. Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(5): 401-7. Manjares- Zavala ME
17. Balkhy H, Al-Hajjar S. Avian influenza: are our feathers ruffled? *Ann Saudi Med* 2006; 26(3): 175-82.
18. Alexander DJ. Avian influenza viruses and human health. *Dev Biol* 2006; 124: 77-84.
19. Hrnjakovic-Cvjetkovic I, Cvjetkovic D, Jerant-Patic V, Milosevic V, Tadic-Radovanov J, Kovacevic G. [Avian influenza viruses—new causative agents human infections]. *Med Pregl* 2006; 59(1-2): 29-32.
20. Shoham D. Review: molecular evolution and the feasibility of an avian influenza virus becoming a pandemic strain—a conceptual shift. *Virus Genes* 2006; 33(2): 127-32.
21. Juckett G. Avian influenza: preparing for a pandemic. *Am Fam Physician*. 2006; 74(5): 783-90.
22. Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz H, Sahin HA, Cesur Y, Epcacan S, Yilmaz N, Deger I, Kizilaydiz B, Karsen H, Ceyhan M. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2174-7.
23. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JS, Chen H, Webster RG, Guan Y. Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(45): 16936-41.
24. Le Menach A, Vergu E, Grais RF, Smith DL, Flahault A. Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings: lessons for transmission to humans. *Proc Biol Sci* 2006; 273(1600): 2467-75.
25. Normile D. Panel Confirms Report of Early H5N1 Human Case in China. 2006; 313: 899.
26. Mase M, Tanimura N, Imada T, Okamatsu M, Tsukamoto K, Yamaguchi S. Recent H5N1 avian influenza A virus increases rapidly in virulence to mice after a single passage in mice. *J Gen Virol* 2006; 87: 3655-9.
27. Weber CJ. Update on preparing for the next influenza pandemic. *Dermatol Nurs* 2006; 6.18(4): 362.
28. Ito T, Nelson J, Couciero S, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci M, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Gen Virol* 1998; 72: 7367-73.
29. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, Hoang DM, Chau NV, Khanh TH, Dong VC, Qui PT, Cam BV, Ha do Q, Guan Y, Peiris JS, Chinh NT, Hien TT, Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12(10): 1203-7.
30. Leschnik M, Weikel J, Möstl K, Revilla FS, Wodak E, Bagó Z, Vanek E, Benetka V, Hess M, Thalhammer JG. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *EID Journal* 2007; 13(2): 243-47.

31. Zwart Od, Veldhuijzen IK, Elam G, Aro AR, Abraham T, Bishop GD, Richardus JH, Brug J. Avian influenza risk perception, Europe and Asia. *EID Journal* 2007; 13: 17-19.
32. Muramoto Y, Le TQ, Phuong LS, Nguyen T, Nguyen TH, Sakai-Tagawa Y, Horimoto T, Kida H, Kawaoka Y. Pathogenicity of H5N1 Influenza A viruses isolated in Vietnam between late 2003 and 2005. *J Vet Med Sci* 2006; 68(7): 735-7.
33. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, Santoso H, Septiawati C, Tresnaningsih E, Heriyanto B, Yuwono D, Harun S, Soeroso S, Giriputra S, Blair PJ, Jeremienko A, Kosasih H, Putnam SD, Samaan G, Silitonga M, Chan KH, Poon LL, Lim W, Klimov A, Lindstrom S, Guan Y, Donis R, Katz J, Cox N, Peiris M, Uyeki TM. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2186-94.
34. Khare S, Agarwal R, Singh R, Lal S. Overview of avian influenza. *J Indian Med Assoc* 2006; 104(7): 379-80, 382, 384.
35. Normile N. Human cases create challenges and Puzzles. *Science* 2007; 315: 32.
36. Govorkova EA, Webby RJ, Humberd J, Seiler JP, Webster RG. Immunization with reverse-genetics-produced H5N1 influenza vaccine protects ferrets again homologous and heterologous challenge. *J Infect Dis* 2006; 191: 159-67.
37. Looney MR. Newly recognized causes of acute lung injury: transfusion of blood products, severe acute respiratory syndrome, and avian influenza. *Clin Chest Med* 2006; 27(4): 591-600.
38. Halpin J. Avian flu from an occupational health perspective. *Arch Environ Occup Health* 2005; 60(2): 62-9.
39. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, Bellamy R, Uyeki TM, Hayden FG, Yazdanpanah Y, Beigel J, Chotpitayasanondh T, Del Mar C, Farrar J, Tran TH, Ozbay B, Sugaya N, Fukuda K, Shindo N, Stockman L, Vist GE, Croisier A, Nagjdaliyev A, Roth C, Thomson G, Zucker H, Oxman AD. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(1): 21-31.
40. Savill NJ, St Rose SG, Keeling MJ, Woolhouse ME. Silent spread of H5N1 in vaccinated poultry. *Nature* 2006; 442(7104): 757.
41. L'vov DK. [Population interactions in biological system: influenza virus A—wild and domestic animals—human; reasons and consequences of introduction high pathogenic influenza virus A/H5N1 on Russian territory]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2006; (3): 96-100. MEMZ
42. Desheva JA, Lu XH, Rekstis AR, Rudenko LG, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Klimov AI. Characterization of an influenza A H5N1 reassortant as a candidate for live-attenuated and inactivated vaccines against highly pathogenic H5N1 viruses with pandemic potential. *Vaccine* 2006; 24(47-48): 6859-66.
43. Rameix-Welti MA, Agou F, Buchy P, Mardy S, Aubin JT, Veron M, van der Werf S, Naffakh N. Natural variation can significantly alter the sensitivity influenza A (H5N1) viruses to oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(11): 3809-15.
44. Hui DS, Ip M, Tang JW, Wong AL, Chan MT, Hall SD, Chan PK, Sung JJ. Airflows around oxygen masks: A potential source of infection?. *Chest* 2006; 130: 822-6.
45. Odagiri T. [Preparedness and international contribution on H5N1 highly pathogenic avian influenza and pandemic-influenza]. *Uirusu* 2006; 56(1): 77-84.
46. Wu JT, Riley S, Fraser C, Leung GM. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. *PLoS Med* 2006; 3(9): 361.
47. Di Lorenzo L, Soleo L. [The role of the occupational physician in the prevention of the spreading of H5N1 virus avian influenza in exposed workers]. *Med Lav* 2006; 97(1): 63-9.
48. Coker R, Mounier-Jack S. Pandemic influenza preparedness in the Asia-Pacific region. *Lancet* 2006; 368(9538): 886-9.
49. Holmberg SD, Layton DM, Ghneim GS, Wagener DK. State plans for containment of pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1414-7.
50. United Kingdom Department for Education and Skills. Planing for a human influenza p. Guidance to schools and children's services. 2006; www.teachernet.gov.uk/_doc/9942/FullGuidance.pdf MEMZ
51. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza (H5N1) reported to WHO[cited 2006 Aug 23]. Available from www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_08_21/en/index.htm
52. Secretaría de Salud. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. Secretaría de Salud - México 2006. www.salud.gob.mx

