

Aspectos actuales de la influenza aviaria

Palabras clave: Influenza aviaria, virus H5NI, influenza.

Key words: Avian influenza, H5NI virus, influenza.

Recibido: 05/06/2006
Aceptado: 09/06/2006

Gustavo Barriga Angulo,* Carlos Arumir Escorza,* Fabiola Mercado González*

* Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Gustavo Barriga Angulo
Hospital de Infectología CMNR IMSS
Circuito Interior S/N Seris y Vallejo
Colonia La Raza
México D. F.

Resumen

Considerada por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, Georgia, como el problema actual número uno de salud pública mundial, la influenza aviaria originada por el subtipo H5NI permanece como el mayor riesgo para el desarrollo de una pandemia de influenza. En los últimos tres años dicha cepa ha sobrepasado la barrera de las especies, dando lugar a casos en humanos y otros mamíferos como tigres, leopardos, gatos, etcétera, originando brotes en aves domésticas y silvestres históricamente sin precedentes, tanto por su extensión geográfica (más de 50 países de Asia, Europa, Medio Oriente y África), como por el número de brotes (más de 4,200) y por su elevada mortalidad en aves, animales y en humanos (54.1%). La cepa causal guarda extraordinarias similitudes estructurales genéticas, epidemiológicas y clínicas con la de la pandemia de 1918 y, al parecer, se está diseminando a través de las rutas migratorias de aves silvestres.

Introducción

En una publicación previa, hacíamos referencia sobre el inminente riesgo del inicio de una pandemia de influenza humana originada por el virus de la influenza aviaria H5NI, que había sobrepasado la barrera de las especies y causado enfermedad severa y mortal en humanos, así como sobre los factores que favorecían esta situación.¹

Abstract

The Center for Diseases Control and Prevention of Atlanta Georgia USA, has considered to the avian influenza virus A, Subtype H5NI, the number one world's health threat, that remains like the more viable candidate for an influenza pandemic. In the last three years the H5NI strain surmounted the barrier species with fatal human and animal cases, and historically imprecident outbreaks in poultry (more than 4200), and wild birds, and by his geographical extension: more than 50 countries in Asia, Africa, Europe and Middle East, and his highest mortality. The H5NI strain to has an extraordinary structural, genetical, clinical and epidemiological similitudes, with the pandemic strain of the 1918 Influenza pandemic, actually are spreading following the migratory paths of wild birds.

la mayoría con desenlace fatal,²⁻⁵ a tal grado que el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, Georgia, en los Estados Unidos, declaró a la influenza aviaria como el problema número uno de salud pública a nivel mundial.⁶

Afortunadamente, ha sido notable también el avance logrado en el conocimiento básico de las características biológicas y moleculares del agente causal, así como sobre su epidemiología y manifestaciones clínicas tanto en aves como en humanos. El objetivo de esta publicación es dar a conocer estos hechos.

Generalidades

Los reportes más antiguos de pandemias de influenza son los señalados por Hipócrates y datan del año 412 a.C. En la Edad Media fueron descritas numerosas pandemias, y en los pasados cuatro siglos se registraron en promedio tres pandemias, cada una de ellas con intervalos de 10 a 49 años. De sus características destacan varios hechos:

1. Han existido grandes variaciones en su severidad, mortalidad y patrones de diseminación.
2. El origen de las pandemias siempre ha sido en Asia.
3. Los brotes surgen bruscamente, presentándose en ondas; las subsecuentes son clínicamente más severas.
4. En edades extremas de la vida y en personas con compromiso inmunológico, la enfermedad es más severa y de mayor mortalidad, excepción hecha de la pandemia de 1918 durante la cual la mortalidad y la frecuencia fue mayor en niños y adultos jóvenes.
5. Las medidas e intervenciones de salud pública (como cuarentenas y restricciones de viaje) han sido efectivas sólo para atrasar su diseminación.
6. Los casos surgen con carácter exponencial, saturando los servicios médicos en periodos muy breves.

7. El empleo de vacunas, aunque es de gran utilidad, tiene una capacidad limitada por su tiempo de elaboración, lo que restringe su uso.

De acuerdo a su potencial pandémico los virus de la influenza se han clasificado en:

- a) Cepas de pandemias pasadas.
- b) Cepas potencialmente pandémicas.
- c) Cepas pandémicas en animales.

Todas ellas representan un riesgo para la población, ya sea por el número actual de humanos susceptibles; por el tiempo transcurrido como las de la influenza asiática de 1968 (H2N2), o de la influenza española de 1918 (H1N1); por su potencial de evolución por recombinación genética, o por el fenómeno de mutación adaptativa, en la cual ocurren cambios progresivos escalonados que permiten al virus incrementar gradualmente su transmisibilidad entre humanos sin necesidad de recombinarse genéticamente en otros huéspedes.⁷⁻⁹

A partir de 1997 se está enfrentando a un nuevo subtipo de influenza H5NI^{10,11} que ha demostrado tener la capacidad de pasar directamente de aves a humanos,¹² así como la de originar brotes históricamente sin precedentes en aves, humanos y otros mamíferos por su virulencia, letalidad y extensión geográfica, con notables similitudes clínicas, epidemiológicas y moleculares con las de la cepa causal de la pandemia de 1918.^{13,14}

A diferencia de otras épocas, actualmente la población mundial es de 6,000 millones, 50% de la cual habita en ciudades (en comparación, la población urbana representaba tan sólo 18% en 1918), condicionando situaciones de hacinamiento que favorecen su transmisión (*figura 1*). También existe un notable incremento en la edad poblacional en todo el mundo (*figura 2*); además, el número de viajeros aéreos anuales, que en 1950 era de dos millones, actualmente es de 1,500 millones. Igualmente, el número de personas con compromiso inmunológico es mayor; tan sólo las

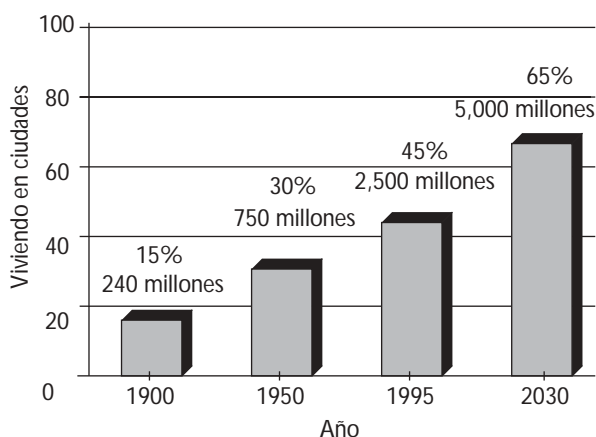


Figura 1. Urbanización progresiva del planeta.

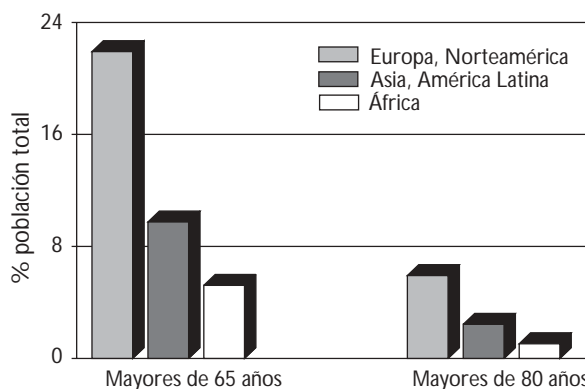


Figura 2. Proyección de población en edad avanzada en el año 2030.

personas infectadas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es actualmente de 49 millones.^{15,16}

Por lo tanto, se han reunido todas las premisas necesarias para el inicio de una pandemia de influenza en humanos originada por la cepa de influenza aviaria (H5NI). Todas excepto una que es la capacidad para diseminarse eficiente y sostenidamente entre humanos; aunque existe ya el reporte de la probable transmisión de humano a humano en Tailandia.¹⁷

A continuación se describen las particularidades que ha mostrado la cepa de influenza aviaria H5NI en aves y en humanos.

Particularidades en aves

La influenza aviaria fue descrita por primera vez en Italia en 1878; se observó como una enfermedad infecciosa de aves;¹⁸ por su localización geográfica fue llamada "Enfermedad de Lombardia". Aunque en 1901 Centanni y Savonuzzi¹⁹ identificaron un agente filtrable como el causal de la enfermedad, no fue sino hasta 1955 cuando Schafer caracterizó a estos agentes como pertenecientes a los virus de la influenza tipo A.²⁰

El término de influenza aviaria se utiliza para describir a los subtipos del virus de la influenza A que afectan primariamente a pavos, pollos, galli-

nas, aves migratorias, acuáticas y a otras especies de aves; por lo tanto, es más bien un término ecológico que no corresponde con otros esquemas de clasificación.²¹

Los virus de la influenza aviaria se habían caracterizado por no causar enfermedad en sus huéspedes primarios naturales, manteniendo una estasis evolucionaria determinada de manera molecular y coexistiendo en una tolerancia mutua meticulosamente balanceada, demostrable por la ausencia de enfermedad, a pesar de una replicación viral eficiente documentada por la excreción del virus en las heces.

Cuando estos virus originan infección en aves, pueden dar lugar a dos formas principales:

La *influenza aviaria de baja patogenicidad* (IABP) que se caracteriza clínicamente por erizamiento de plumas, reducción transitoria en la producción de huevos y en la ganancia de peso, combinada o no con enfermedad respiratoria leve y 2) la *influenza aviaria de elevada patogenicidad*, caracterizada por el desarrollo súbito de síntomas severos con apatía, inmovilidad, cianosis, diarrea, temblores, tortícolis, ataxia, edemas, insuficiencia respiratoria severa, hemorragias internas de órganos y tejidos, con muerte en un lapso menor de 48 horas, lo que le ha valido la denominación de "ébola del pollo". En granjas

altamente industrializadas una súbita reducción en el consumo de agua y alimentos de la población aviaria puede ser un signo temprano de la aparición de un brote.

El ciclo de transmisión en aves depende principalmente de la transmisión orofecal de huésped a huésped, o a través de agua y fomites contaminados con el virus; en contraste con la transmisión entre mamíferos en los cuales prevalece la transmisión a través de aerosoles.

Se ha demostrado que la transmisión del virus de aves silvestres hacia aves de corral es mayor cuando las domésticas transitan libremente, comparten fuentes de agua común, o ingieren agua y alimentos contaminados con las heces de portadores silvestres; también se ha demostrado que los patos silvestres y domésticos han adquirido recientemente la capacidad de resistir la infección con el subtipo H5NI y excretarlo en grandes cantidades en sus heces, sin mostrar síntomas o desarrollar enfermedad.

Del año de 1959 al 2000 se habían registrado en todo el mundo menos de 24 brotes de influen-

za aviaria en la industria avícola; la mayoría de ellos con diseminación geográfica limitada, frecuencia y dimensiones variables, baja patogenicidad; afectaba sólo a las aves domésticas y la diseminación hacia aves silvestres ocurría de manera esporádica y se restringía localmente (*cuadro I*). A finales del 2003, se inició en Asia un brote causado por el subtipo H5NI que ha afectado a la industria avícola con tasas históricas sin precedentes.

La cepa causal ha evolucionado genéticamente en relación con la original de 1997, predominando el genotipo Z que ha venido a reemplazar a otros. En el verano de 2005, el brote se había extendido más allá de Asia, llegando por primera vez a producir brotes en Rusia y Kazajstán, en octubre a Turquía y Europa, y en el 2006 al África y el Medio Oriente. Simultáneamente se han observado brotes mortales en miles de aves silvestres en China, Rusia, Europa, África y Medio Oriente (*figura 3*). El origen no ha sido claro; sin embargo, los países afectados se encuentran en las rutas de vuelo de las aves migratorias de Asia Central, Egipto, Níger y Sudán. Hasta el momento se han registrado más de 4,200 brotes de influenza aviaria en aves de corral; y en un número indeterminado en aves silvestres de más de 50 países (*cuadro II*) y han sido sacrificadas o muerto por la infección más de 200 millones de aves de corral. Se ha confirmado que todos los brotes fueron causados por el subtipo H5NI.²⁹⁻³¹

Particularidades en humanos

De 1959 a la fecha han sido confirmados más de 300 casos de infecciones en humanos por los virus de la influenza aviaria. Los subtipos virales documentados como agentes etiológicos: H7N7, H10N7, H9N2, H7N3 y H7N2 (*cuadro III*) se han caracterizado por originar clínicamente cuadros infecciosos leves o asintomáticos, a excepción de un solo caso mortal que correspondió a un veterinario infectado por el subtipo H7N732-36 a dife-

Cuadro I. Brotes de influenza aviaria en aves de corral 1959-2006.*

Cepa	Años	Países
H5N1	1959, 1991, 1997, 2002, 2004-2006	Asia, África, Europa y Medio Oriente
H7N3	1963, 1992, 2002, 2004	Inglaterra, Chile, Australia, Pakistán, Canadá
H5N9	1966	Canadá
H7N7	1976, 1979, 1985, 2003	Australia, Alemania, Inglaterra, Holanda, Bélgica
H5N2	1983-1985, 1994-1995, 1997, 2004	EUA, México, Pakistán, Italia, Sudáfrica
H5N8	1983	Irlanda
H7N4	1997	Australia
H7N1	1999 – 2000	Italia
H10N7	2004	Egipto

200 millones de aves muertas. * 09 Mayo 2006

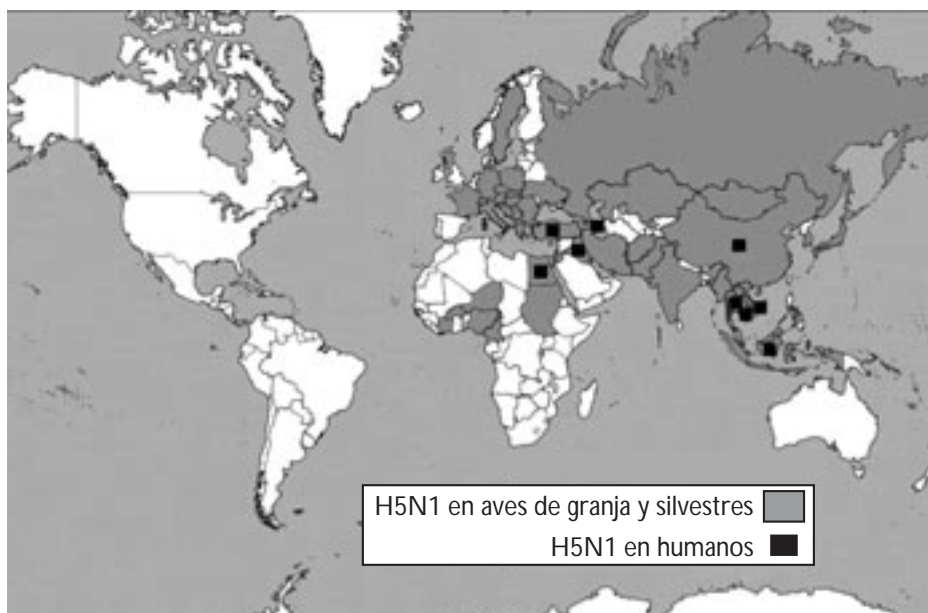


Figura 3. Distribución mundial de H5N1.

rencia del subtipo H5N1. Este último, a partir de 1997, ha dado lugar a más de 200 casos caracterizados por cuadros respiratorios severos (*cuadros III y IV*), 125 de los cuales han sido mortales (54.1%), en nueve diferentes países (*figura 3*); la

mayoría ocurrieron después del contacto directo o cercano con aves infectadas, al sacrificarlas, desplumarlas, eviscerarlas o cortarlas antes de cocinarlas; o bien al cuidarlas, jugar con ellas, manipularlas (gallos de pelea), o al consumir la sangre o la

Cuadro II. Países afectados con brotes de H5N1 en aves domésticas y silvestres.

África	Europa Asia central	Asia Pacífico	Medio Oriente
Burkina-Faso	Albania	Inglaterra	Arabia Saudita
Camerún	Alemania	Italia	Iraq
Costa de Marfil	Austria	Polonia	Irán
Egipto	Azerbaiján	República Checa	Israel
Niger	Bosnia-herzegovina	República Eslovaca	Jordania
Nigeria	Bulgaria	Rusia	Kuwait
Sudán	Croacia	Rumania	Territorios palestinos
	Dinamarca	Serbia-Montenegro	
	Escocia	Suecia	
	Eslovenia	Suiza	
	Francia		
	Georgia		
	Grecia		
	Hungría		
	Kazajstán		
		Birmania	
		Camboya	
		Corea	
		China	
		Filipinas	
		Hong Kong	
		India	
		Indonesia	
		Japón	
		Laos	
		Malasia	
		Mongolia	
		Tailandia	
		Taiwán	
		Vietnam	

Cuadro III. Casos de influenza aviaria en humanos 1959 - 2006.				
Casos (n)	Muertes	Cepa causal	Países afectados	Años
228	123 (53.90%)	H5N1	Azerbaiján Camboya, China, Egipto, Indonesia, Iraq, Tailandia, Turquía, Vietnam,	1997, 2003, 2004, 2005, 2006
91	1	H7N7	EUA, Inglaterra, Holanda,	1959, 1995, 2003
8	0	H9N2	Hong Kong, China,	1994, 1999, 2003
2	0	H7N3	Canadá	2004
2	0	H10N7	Egipto	2004
1	0	H7N2	EUA	2003

Cuadro IV. Casos de influenza aviaria por H5N1 en humanos, 1997–2006. *														
Año País	1997		1999		2003		2004		2005		2006		Total	
	n	F	n	F	n	F	n	F	n	F	n	F	n	F
Azerbaiján	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Camboya	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
China	18	6	3	2	3	2	0	0	8	5	10	7	42	22
Egipto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	5	13	5
Indonesia	0	0	0	0	0	0	0	0	17	11	16	14	33	25
Iraq	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Tailandia	0	0	0	0	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Turquía	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	0	0	0	0	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	18	6	3	2	6	5	46	32	95	41	63	39	231	125

n = Número de casos. F = Número de fallecimientos. * 09 Mayo 2006 54.1 % Mortalidad

carne mal cocida de aves infectadas. En varios brotes familiares se ha sugerido la transmisión de persona a persona. El subtipo H5N1 de la influenza aviaria se disemina prácticamente a todos los órganos y tejidos, lo mismo que al interior y exterior de los huevos de las aves infectadas.³⁻⁵

Clínicamente después de un periodo de incubación de dos a cuatro días, se presentan síntomas respiratorios severos, con insuficiencia respiratoria, vómito, rinorrea, fiebre, cefalea, mialgias, dolor abdominal, linfopenia, trombocitopenia y, en los casos fatales, neumonía viral primaria que

afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes previamente sanos y sin compromiso inmunológico. El fenómeno es atribuible al efecto del virus H5N1 sobre las células alveolares y epiteliales bronquiales, con aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias y niveles elevados circulantes en sangre del factor de necrosis tumoral alfa; las citoquinas liberadas causan destrucción tisular en los sitios de infección en lo que se ha denominado como "tormenta de citoquinas".³⁷⁻⁴²

Además de afectar a humanos, el subtipo H5N1 está infectando también a tigres, leopar-

dos, perros, gatos domésticos y cerdos. Se ha demostrado la transmisión horizontal en gatos. En la mayoría de los casos de estos animales, la infección se asoció a la ingestión de carne cruda, o restos de aves infectadas, y a la presencia simultánea de brotes locales de influenza aviaria en aves de corral y silvestres por este mismo subtipo, como sucedió en Irak, Alemania, Indonesia, Vietnam y Tailandia.^{43,44} No se han observado casos de infecciones por el subtipo H5NI en trabajadores de la industria avícola, carniceros, veterinarios o personal de servicios de salud (incluido el del laboratorio), a pesar de que éstos no llevaron a cabo las medidas de protección universal o respiratoria al estar en contacto con pacientes infectados.⁴⁵

Diversos estudios en los que han sido utilizadas inclusiones de tejidos en parafina, y biopsias de tejidos de cadáveres conservados en congelación de la pandemia de 1918, y técnicas de cristalografía de rayos X y secuenciación molecular, han mostrado que los fragmentos de ARN de los virus de esa pandemia tienen una configuración similar a la del virus del subtipo H5NI.¹³⁻¹⁴ Ambos virus se han caracterizado por originar neumonía viral primaria en niños y adultos jóvenes previamente sanos y sin compromiso inmunológico, con elevada mortalidad.

En el pasado, las pandemias de influenza se habían anunciado con una súbita explosión de casos que tomaron al mundo por sorpresa. En esta ocasión ha dado claras advertencias y mayor tiempo para prepararse.

Referencias

1. Barriga AG, Arumir EC, Mercado GF. Influenza aviaria ¿La primera pandemia del Siglo XXI? *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51 (1): 16-23.
2. Webster RG, Perris M, Chem H, Guan Y. H5NI outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8.
3. WHO. Global Influenza Program. Surveillance Network. Evolution of H5NI avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1515-1521.

4. WHO. 2006. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza. (H5NI) Reported to WHO. <http://www.who.int/csr/disease/avian-influenza/country/en>
5. WHO 2005/08/18: Geographical spread of H5NI avian influenza in birds. <http://www.who.int/esr/don/2005-08-10>.
6. Fox M. Avian Flu World's N° 1 Health Threat. *CDC Hedsay*, Feb, 22, 2005, Reuters Health Information (Cited 2006 Feb).
7. Beveridge NI. *Influenza: The last great plague*. New York: Prodist, 1978.
8. Gorman OT, Bean WJ, Webster RG. Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution and stasis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176: 75-97.
9. Lipatov AS, Govorkova EA, Nebby RJ. Influenza: Emergence and control. *J Virol* 2004; 78: 8951-8959.
10. Shortridge KY, Zhou NM, Guan Y. Characterization of avian H5NI influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 1998; 252 (2): 331-342.
11. Liu J, Xiao H, Lee F. Highly pathogenic H5NI influenza virus. Infection in migratory birds. *Science* 2005; 304: 1206.
12. Hayden F, Croisier A. Transmission of avian influenza viruses to and between humans. *J Infect Dis* 2005; 192: 1311-1314.
13. Tumpey S. Characterization of the reconstructed 1918. Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
14. Stevens S, Carper AC, Baster CI, Taubenberger JK, Pailase P, Wilson I. Structure of the uncleaved human III hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. *Science* 2004; 303: 1787-1788.
15. WHO. *The World Health Report 2004. Changing history*. Geneva, Swize: WHO, 2004.
16. CDC. Health Human Services Protecting the Nations Health in an era of globalization. Atlanta, Georgia: CDC, 2002.
17. Ungchusak K, Auewara P, Powell SS, Kitphatir R, Puwanit W, Puthavathana P. Probable person to person transmission of avian influenza A (H5NI). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.
18. Perroncito CE. Epizzozia tifoide nei gallinacei terino. *Annali Accademia Agricoltura* 1878; 21: 87-126.
19. Centanni E, Savonuzzi cited by Stubbs Fow plague. *Diseases of poultry*. 4th ed. 1965.
20. Schafer W. Vergleichende Sjero-immunologische Untersuchungen Uber die viren der Influenza and Klassischen Goflugelpest Zestschr. *Natur for Shung* 1955; 10b: 81-91.
21. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000; 74: 3-13.
22. Allan WH, Alexander DJ, Pomeroy BS, Parson G. Use of virulence index test for avian influenza viruses. *Avian Dis* 1977; 21: 359-63.
23. Kwon YK, Joh SJ, Kim MC, Sung HW, Lee YS, Choi JG, Lee EK, Kim JH. Highly pathogenic avian influenza (H5NI) in the commercial domestic ducks of South Korea. *Avian Pathol* 2005; 34: 367-70.
24. Lee CW, Swayne DE, Linares JA, Senne DA, Suarez DL. H5N2 avian influenza outbreak in Texas in 2004. *J Virol* 2005; 79: 1142-1121.
25. Lee W. The 2004 outbreak of highly pathogenic avian influenza (H7N3) in British Columbia. *Cahnet Bull* 2004; 9: 4-10.
26. Li KS, Guan Y, Wang J. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5NI Influenza virus in Eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-213.
27. Stegeman A, Douma A, Elbens AR. Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in the Netherlands in 2003. *J Infect Dis* 2004; 190: 2088-2095.
28. Garcia M, Crawford JM, Latines JW, Rivera CE, Perdue ML. Heterogeneity in the hemagglutinin gene and emergence of the highly pathogenic phenotype among recent H5N2 avian influenza viruses from Mexico. *J Gen Virol* 1965; 77: 1493-1504.
29. Olson RS, Craig GC. The Trojan Chicken Study, Minnesota. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4): 795-799.

30. Guan Y, Perris JS, Lipatou AS. Emergence of multiple genotypes of H5NI avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 8 (99): 8950-8955.
31. Guan Y, Perris JS, Donn LL. Reassortants of H5NI influenza viruses recently isolated from aquatic poultry in Hong Kong SAR. *Avian Dis* 2003; 47 (suppl): 911-913.
32. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991; 119: 37-42.
33. Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LI, Leung Y, Yu KM, Perris JS, Guan Y. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (11): 5760-5767.
34. Koopmans M, Wiltrink B, Conyn M. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-593.
35. Fouchier RA, Schnneeberger, OM, Rozendaal FN, Breekman JH, Kemink SA, Munster V. Avian influenza A virus (H7N7) associated with conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1356-1361.
36. Tweed SA, Skowronski PM, Saara TD, Larden A, Petric M, Lees WLY et al. Human illness from avian influenza H7N3. British Columbia. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (12): 2196-2199.
37. To KF, Chan PK, Chan KF, Lee WK, Lam WY, Wong KF. Pathology of fetal human infection associated with avian influenza AH5NI. *Virus J Med Virol* 2001; 68: 242-246.
38. Hein TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Van Vin Chau N. Avian influenza (H5NI) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1181.
39. Chotpitayashunodih T, Ungchusak K, Hanshaworakui W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyent P, Kijphati R. Human disease from influenza A (H5NI) Thailand 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-209.
40. Huang KJ, Su D, Thern M, Wu YC, Lai SK, Liu CC. An interferon gamma related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75: 185-194.
41. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SN, Nicholls JM, Chen YO et al. Pro-inflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5NI) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Resp Res* 2005; 11 (6): 13.
42. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. Lethal H5NI influenza viruses escape most anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-959.
43. Keawchareu J, Oraveerakul K et al. Avian influenza H5NI in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (12): 2189-2191.
44. Kuiken T, Rimmelzwaan G, Amerogen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian influenza in cats. *Science* 2004; 306: 241.
45. Bridges BC, Katz JM, Seto WH. Risk of influenza A H5NI infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5NI) Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-348.