

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS



“HEPATITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN EN AVES COMERCIALES”

POR:

FRANCISCO JAVIER CARRILLO SÁNCHEZ

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México
Octubre 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Hepatitis por cuerpos de inclusión en aves comerciales

Por:

FRANCISCO JAVIER CARRILLO SÁNCHEZ

MONOGRAFIA

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

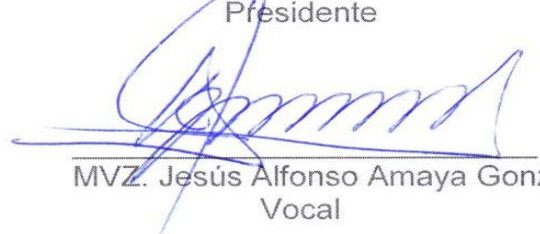


Dr. José Moncebáez y Pérez
Presidente

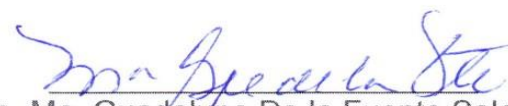
Aprobada por:




MVZ. Jesús Gaeta Covarrubias
Vocal



MVZ. Jesús Alfonso Amaya González
Vocal



Dra. Ma. Guadalupe De la Fuente Salcido
Vocal Suplente



MC. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Octubre 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Hepatitis por cuerpos de inclusión en aves comerciales

Por:

FRANCISCO JAVIER CARRILLO SÁNCHEZ

MONOGRAFIA

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:

Dr. José Moncebáez y Pérez
Asesor Principal

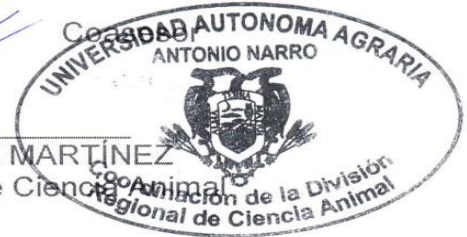
MVZ. Jesús Gaeta Covarrubias

Coasesor

MVZ. Jesús Alfonso Amaya González

MC. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Octubre 2019



AGRADECIMIENTOS

A mis padres. Ma. Dolores Sánchez Camacho por su dedicación y su ternura, por su sacrificio y por el apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, a mi padre Francisco Javier Carrillo Cornejo, por el sacrificio, por las noches en vela, por su apoyo y por volverse junto a mi madre un pilar y un ejemplo a seguir en mi vida, por todo eso y mucho mas, esta muestra tan pequeña de gratitud es para ustedes.

A mis hermanos. Ivonne Citlaly Carrillo Sánchez y Edgar Jair Carrillo Sánchez Por siempre contar con su apoyo.

A mis asesor. Dr. José Moncebáez y Pérez por todo el apoyo y consejos para llevar a cabo este trabajo de manera ordenada, por su honestidad y compromiso.

A los docentes que marcaron mi etapa de estudiante. Ing. Jorge Borunda, a la Dra. Aracely Zúñiga, así como a todo el laboratorio de herpetología de la Universidad Juárez del Estado de Durango, al Dr. Gamaliel castañeda y su hermano el M.C. Juan castañeda por su confianza durante mi estancia en el laboratorio, a los docentes durante mi movilidad a el Dr. Marco de Paz y al Dr. Gustavo Medel a todos ellos gracias por compartir su conocimiento y compromiso hacia los estudiantes.

A mis amigos. Los de siempre, los de toda la vida, Luis G. Ochoa, Heber Andrade, Daniel Segura, Saúl Roman y especial dedicación a mis amigos Luis Oscar Garcia Simón, Víctor Hugo Rodríguez Rocha y Cesar Ramón Antunez Magallanes a Isis Carolina Jara Limón y Lucero Anahí Gutiérrez Bruno gracias por demostrarme su amistad y apoyo total.

DEDICATORIAS

Dedicatoria especial. A mi abuelita la sra. Fca. Camacho Alfaro, la mujer que siempre confió en mis capacidades y vio algo que quizá los demás no lograban ver de mí, por su infinito apoyo y por sus muestras de amor y de cariño, plasmo su nombre en esta obra con toda mi gratitud.

A mis padres. Ma. Dolores Sánchez Camacho y Fco. Javier Carrillo Cornejo por su amor y apoyo.

A mis hermanos. Ivonne Carrillo Sánchez y Jair Carrillo Sánchez por siempre estar para mí en todos los momentos importantes para mi vida.

A mis tios. Jesús Sánchez, Nadia Sánchez e Irene Sánchez, por confiar en mí y demostrarme su apoyo incondicional.

A mis abuelitos. Esteban Carrillo y Natividad Cornejo por su apoyo y confianza.

RESUMEN

La hepatitis por cuerpos de inclusión de los pollos (IBH) es una enfermedad de reciente aparición, cuya principal característica es la de producir inclusiones intranucleares en las células del parénquima hepático. Fue descrita por primera ocasión en 1963 en el Estado de Connecticut, EUA, cuando se presentó en dos parvadas de pollo de engorda de 7 semanas de edad. Los animales afectados mostraron cambios degenerativos en hígado y otros órganos. La lesión más típica fue la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares de Cowdry tipo A en los hepatocitos. Todos los intentos de aislamiento del agente causal fallaron, permaneciendo durante varios años en la literatura como una "curiosidad médica" de etiología y significado desconocidos. A partir de la segunda mitad de los años 1960 la enfermedad se ha diagnosticado cada vez con mayor frecuencia en varias partes del mundo, incluyendo México, lo que ha despertado interés y fomentado la investigación. Es una Infección viral causada por un adenovirus aviar de baja morbilidad y alta mortalidad que afecta principalmente al pollo de engorde y a la reproductora pesada desde los 7 días hasta las 20 semanas de edad según sea el caso y el ave afectada, ocasionando una Hepatitis con necrosis multifocal del hígado y Miocarditis con acúmulo de líquido en el saco del pericardio la cual provoca el Síndrome de hidropericardio causando daños en el sistema de coagulación y en el funcionamiento del pulmón, riñones y otros órganos. Con frecuencia, los FAdV se aíslan de aves aparentemente sanas, las infecciones pueden ser asintomáticas o asociadas con varias afecciones clínicas y patológicas. Como algunas infecciones asociadas con una variedad de síndromes, como hepatitis, enfermedad respiratoria, disminución de la producción de huevos, disminución de la calidad de la cáscara de los huevos, tenosinovitis, atrofia de la bursa y el timo, hemorragias en los músculos y las vísceras, esplenomegalia, anemia aplásica y signos nerviosos. La transmisión vertical a través del huevo es la forma más común de transmisión. Los adenovirus aviares en pollos son los agentes etiológicos de enfermedades conocidas como la hepatitis por cuerpos de inclusión (IBH) y el síndrome de hidropericardio (HSP).

Palabras clave: IBH, Hepatitis por cuerpos de inclusión, Hepatitis, Adenovirus, Aves comerciales

CONTENIDO

Agradecimientos:	i
Dedicatorias:	ii
RESUMEN	iii
CONTENIDO	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
1.- ABREVIATURAS.....	vii
2.- INTRODUCCIÓN	1
4.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
5.- SINONIMIA	4
6.- ETIOLOGÍA.....	4
6.1.- MORFOLOGÍA.....	6
6.2.- Estructura viral	8
6.3.- Antígeno viral	9
6.4.- Replicación de virus	10
6.5.- Propiedades bioquímicas y físicas	11
6.5.2.- Resistencia a agentes químicos	11
6.5.3.- Cambios de pH	12
6.5.4.- Citopatología in vitro	12
6.5.5.- Hemaglutinación	13
7.- CAPACIDAD ONCOGÉNICA DEL ADENOVIRUS.....	14
8.- INTERACCIÓN DEL VIRUS CON EL SISTEMA INMUNE Y EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE.....	15
9.- IMPORTANCIA ECONÓMICA	17
10.- DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	18
11.- PATOGENIA	19
12.- SIGNOS Y LESIONES.....	20
13.- HISTOPATOLOGÍA	23
14.- TRASTORNOS METABÓLICOS.....	26
15.- TRANSMISIÓN.....	27
16.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	28

16.1.- Técnicas de aislamiento y cultivo del virus	30
17.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	31
18.- ESTADO DE ESTRÉS Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES	31
19.- CONTROL DE IBH.....	32
20.- CONCLUSIÓN	34
21.- BIBLIOGRAFIA.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura.- 1. Clasificación de los adenovirus aviaries	6
Figura.- 2. Diferenciación de la familia adenoviridae y separación de los adenovirus aviaries en tres grupos diferentes	8
Figura.- 3. Diagrama esquemático de que AAV refleja una peculiaridad morfológica de dos fibras por base de penton	9
Figura.- 4. Distribución Geografica de la hepatitis por cuerpos de inclusión.....	18
Figura.- 5. Aves inoculadas experimentalmente con el IBH. A) Ave normal, B) Ave enferma. El ave enferma muestra una postura característica, plumas erizas, decaimiento, inapetencia y letargo	21
Figura.- 6. A, B y C.- Hemorragias petequiales en grasa abdominal y músculos de las piernas así como hemoarragias petequiales en hígado	22
Figura.- 7. Cuerpo de inclusión intranuclear eosinófilo (a) y basófilos (b) en hepatocitos con tinción de H&E. 800 x 1000 x.....	25
Figura.- 8. Hepatocitos con cariorrexis y cariólisis H&E x 1000	25

1.- ABREVIATURAS

AAV	Adenovirus aviar
AAS	Virus de la esplenomegalia de los pollos (Avian adenovirus splenomegaly)
AST	Aspartato aminotransferasa
CAV	Anemia infecciosa de las aves (Chicken anemia virus)
CELO	Virus letal del embrión de pollo (Chicken Embryo Lethal Orphan)
CsCl	Cloruro de cesio
EDS	Síndrome de baja postura (Egg drop syndrome)
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
FadV	Aviadenovirus (Fowl adenoviruses)
GAL	Gallus adeno-like
GLDH	Glutamato deshidrogenasa
HHS	Síndrome de Hepatitis/Hidropericardio
HRM	Análisis de curvas de fusión de alta resolución
HSP	Síndrome de Hidropericardio
H&E	Hematoxilina y eosina
IBH	Hepatitis por cuerpos de inclusión (Inclusión bodies hepatitis)
IBV	Bronquitis infecciosa aviar (Infectious bronchitis avian)

ICTV	Comité internacional sobre taxonomía viral
MCA	Membrana corioalantoidea
MSD	Enfermedad del bazo de mármol (Marble splen disease)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PI	Post inclusión
QB	Bronquitis de la codorniz (Quail bronchitis)
REA	Análisis de restricción de endonucleasas
SPF	Aves libres de patógenos específicos (specific pathogen free)
THE	Enteritis hemorrágica del pavo (Turkey hemorrhagic enteritis)
VN	Neutralización viral

2.- INTRODUCCIÓN

Las aves de corral son especies de aves domesticadas que pueden criarse por sus huevos, carne y/o plumas. El término "aves de corral" abarca una amplia gama de aves, desde las razas autóctonas y comerciales de pollos hasta los patos criollos, los pavos, los gansos, las codornices, las palomas. En todo el mundo se crían aves de corral, y los pollos son, con creces, las aves que más se producen. El mejoramiento genético que se realiza en la industria avícola (pollos de carne, gallinas ponedoras y reproductoras) ha dado como resultado aves comerciales muy eficientes, con las que ha sido posible obtener una mayor productividad en menos tiempo y espacio (FAO, 2019). Hasta ahora, la IBH sólo ha sido diagnosticada y reproducida en pollos, la IBH es causada por el adenovirus aviar (FAdV) es un virus clasificado dentro del género Adenovirus en la familia Adenoviridae (King et al., 2012) El FAdV-I, ha sido asociado a principales enfermedades presentes en las aves comerciales como lo es la Hepatitis por Cuerpos de Inclusión (IBH) que fue descrita por primera vez en el año de 1963 en Estados Unidos por Helmboldt y Frazier, y actualmente asociada a los 12 serotipos del FAdV-I . En la actualidad el virus se encuentra distribuido alrededor del mundo (Alemnesh et al., 2012), siendo responsable por producir disminución en el consumo de alimento, aumento en la conversión alimenticia y de la mortalidad, y aunque existe la asociación de la IBH con enfermedades inmunosupresoras como la Enfermedad Infecciosa de la Bursa (IBV) y la Anemia Infecciosa de las Aves (CAV), se ha detectado al FAdV-1 como agente primario en el desarrollo de IBH sin la presencia de otras enfermedades concomitantes (De la Torre, 2018). La hepatitis por cuerpos de inclusión ocurre normalmente en pollos de carne desde la 3 a 7 semanas de edad, pero se ha reportado en aves de tan solo 7 días y de 20 semanas. En brotes naturales, la enfermedad se caracteriza por un inicio repentino de mortalidad que varía de 2 a 40 % en pollos. La alta mortalidad ocurre cuando las aves afectadas tienen menos de tres semanas de edad. Según la patogenicidad del virus, el estado inmunitario de los pollitos y las infecciones secundarias concurrentes, se ha informado de una mortalidad de hasta el 80%. En general, la mortalidad alcanza un máximo de tres a cuatro días y disminuye en un plazo de 9 a 14 días. Clínicamente, las aves afectadas muestran letargo, plumas erizadas e inapetencia.

Las lesiones graves de IBH incluyen un hígado agrandado, pálido y friable, a veces con focos necróticos. También se pueden observar hemorragias equimóticas en el hígado y menos consistentemente en los músculos de las piernas y pechuga. En la mayoría de los casos, las lesiones principales se encuentran en el hígado. Su forma de contagio es principalmente por vía oral, aunque la transmisión vertical es una forma importante de contagio debido a un sistema inmunológico poco desarrollado de la progenie. Los brotes de Hepatitis por cuerpos de inclusión han sido reportados en varios países de América Latina como Brasil, Chile, Perú, Ecuador y México (Rahimi et al.,2015).

4.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El término adeno proviene de la palabra griega "aden" significa en glándula, y se utilizó cuando se descubrió el primer adenovirus en cultivos no inoculados de tejido adenoideo humano (Rowe et al., 1953). El primer adenovirus aviar (AAV) se aisló por primera vez como un contaminante adventicio de huevos embrionados durante los esfuerzos para propagar un agente de la enfermedad de la piel bovina y se identificó como un agente infeccioso en 1957 (Chiocca et al., 1996). Tiempo después, se aisló el virus de la bronquitis en una codorniz (QB) en Virginia Occidental que padecía una enfermedad respiratoria aguda con alta mortalidad. Después de un período de incubación de 2 a 7 días, la enfermedad se caracterizó por un inicio repentino y una rápida propagación. Los signos eran tos, depresión, signos nerviosos y en algunas aves conjuntivitis (Olson, 1950). Posteriormente, se aislaron virus chicken embryo lethal orphan (CELO) y virus Gallus adeno-like (GAL) de embriones de pollo y cultivos celulares con infección latente respectivamente. Desde entonces, el aislamiento de los virus CELO, QB y GAL ha sido reportado con frecuencia en varios países (McFerran et al., 1977). En 1963 Helmboldt y Frazier encontraron cuerpos de inclusión de un origen desconocido en un grupo de aves y al ver las lesiones en el hígado decidieron llamar a la enfermedad "catástrofe hepática" debido a que el parénquima hepático estaba casi irreconocible ocasionado por el adenovirus causal de la Hepatitis por cuerpos de inclusión (Helmboldt et al., 1963). En el año de 1975 Antillón y Lucio realizan el primer reporte de la enfermedad de la IBH en México (Antillón y Lucio, 1975). Los adenovirus del grupo 1 se encuentran distribuidos en todo el mundo y también se han asociado con la llamada enfermedad de Angara o síndrome de hidropericardio (HSP). Tanto IBH como HPS afectan a los pollos, lo que induce altas tasas de mortalidad y lesiones principales caracterizadas por daño hepático e hidropericardio (Toro et al., 1999). La HSP fue reportada en el año de 1988 en la localidad de Angara Goth cerca de Karachi en Pakistán a la cual nombraron enfermedad de Angara, cuyos signos clínicos y curso de la enfermedad eran similares a los de IBH. Sin embargo sus principales hallazgos patológicos fueron la acumulación de un líquido transparente de color pajizo en saco pericárdico, por lo que se denominó como Síndrome de Hidropericardio "HSP" (Hafez, 2011).

5.- SINONIMIA

El adenovirus aviar agente causal de la hepatitis por cuerpos de inclusión también es conocido por los siguientes nombres:

- Enfermedad de Angara
 - Hepatitis por cuerpos de inclusión
 - Síndrome de Hidropericardio
 - Hepatitis/Hidropericardio
 - Hepatitis por corpúsculos de inclusión
-
- Inglés.
 - Inclusion Bodies Hepatitis

6.- ETIOLOGÍA

La familia de adenovirus contiene una gran cantidad de virus e incluye virus de varias especies animales además de los serotipos humanos conocidos. se clasifican en cuatro géneros: Mastadenovirus (en mamíferos), Adenovirus (en aves), Adenovirus (en aves, mamíferos y reptiles) y Siadenovirus (en aves y anfibios) (Tabib, 2017).

Los adenovirus aviares no comparten el antígeno adenovirus específico de grupo común, y la inclusión de estos virus en la familia se basa principalmente en criterios morfológicos (Alestorm, 1982).

El Comité Internacional para la Taxonomía de Virus (ICTV) propuso doce serotipos para la clasificación de adenovirus. Las cepas conocidas de FAdV se han alienado en cinco especies de genotipos, incluidos los genotipos A y E.

El genotipo A incluye FAdV 1, tipo B: FAdV 5, tipo C: FAdV 4 y 10, tipo D: FAdV 2, 3, 9 y 11 y el genotipo E contiene FAdV 6, 7, 8a y 8b(Tabla 1), (Tabib, 2017). Los adenovirus aislados de diferentes especies de aves se dividen en tres grupos designados I, ii y III en función de sus antígenos específicos de subgrupos. El grupo I representa los 19 serotipos convencionales aislados de aves, pavos, gansos, faisanes, patos y otras especies de aves.

El prototipo de este grupo de adenovirus aviares es el virus CELO (Chicken Embryo Lethal Orphan). Los virus del grupo I son los más conocidos en la industria avícola pues son los que inducen hepatitis con cuerpos de inclusión (HCI). Varios serotipos de FAdV en este grupo son capaces de inducir HCI, siendo los más comunes los serotipos 1, 4, 8, 9 y 11 (Zavala, 2016). El Grupo II representa virus estrechamente relacionados con THE (turkey hemorrhagic enteritis), MSD (marble splen disease) de faisanes y esplenomegalia de pollos, mientras que los virus asociados con síndrome de baja postura de pollos forman el Grupo III (Hafez, 2011).

Genus	Species	Serotype		
Aviadenovirus	Fowl adenovirus A	FAdV-1		
	Fowl adenovirus B	FAdV-5		
	Fowl adenovirus C		FAdV-4	
			FAdV-10	
			FAdV-2	
	Fowl adenovirus D		FAdV-3	
			FAdV-9	
			FAdV-11	
			FAdV-6	
	Fowl adenovirus E		FAdV-7	
			FAdV-8a	
			FAdV-8b	
		Goose adenovirus		GoAdV-1
				GoAdV-2
				GoAdV-3
Siadenovirus		(Duck adenovirus B)	DAdV-2	
	(Pigeon adenovirus B)	PiAdV		
	(Turkey adenovirus B)		TAdV-1	
			TAdV-2	
Siadenovirus	Turkey adenovirus A	TAdV-3		
Atadenovirus	Duck adenovirus A	DAdV-1		

Figura.- 1. Clasificación de los adenovirus aviares tomado de Hafez, 2011

6.1.- MORFOLOGÍA

La partícula viral tiene forma icosaédrica, carece de cápsula y tiene un diámetro de 70 a 90 nm. El genoma viral está formado por una cadena doble de ADN con un tamaño de 45 kb aproximadamente. El diseño de la cápsula viral consiste en la unión de 252 capsómeros, siendo 240 formados por la proteína Hexon y los 12 restantes por la proteína Penton. De cada vértice en donde se encuentra la proteína Penton, se desprenden dos fibras de diferente tamaño, las cuales están formadas de proteínas (proteínas de la fibra) que le otorgan la capacidad antigénica al virus (De la torre et al., 2018). Las proteínas estructurales principales son el hexón y la fibra, que está unida de manera no covalente a la base de una estructura denominada penton. Mientras que todos los adenovirus de mamíferos tienen solo una sola fibra asociada con la base de penton, el AAV refleja una peculiaridad morfológica de dos fibras por base de penton.

La cabeza de la fibra es la parte terminal distal de la proteína y transporta el antígeno g específico del tipo, que es responsable de las actividades de hemaglutinación. La proteína hexon es la proteína principal de la cápside del virión icosaédrico no envuelto en el que se encuentran los determinantes específicos de tipo, grupo y subgrupo (Norrby, 1969). El virión contiene ADN que varía en tamaño de 25 a 43.8 kpb. Sobre la base de los datos de secuencia y la organización del genoma, la clasificación oficial de Adenovirus se encuentra en proceso de discusión y existen varios informes que sugieren la diferenciación en tres géneros. Dichos estudios de secuencia son de relevancia directa para el diagnóstico molecular porque suministran la información genética necesaria para construir las herramientas, es decir, sondas y oligonucleótidos, para la tecnología de ácido nucleico. La separación de los adenovirus aviares en tres grupos diferentes refleja la diversidad biológica (Figura 2). El grupo I incluye adenovirus aviares convencionales, que se aislaron de varias especies aviares, p. Ej. Pollos, pavos, gansos, patos y palomas. Un antígeno específico de grupo es una característica común de estos virus. El virus de la enfermedad del bazo de mármol (MSDV) de los faisanes y el virus de la esplenomegalia de adenovirus aviar (AAS) de los pollos pertenecen al grupo II. El virus EDS es el único miembro del grupo III. Respecto a la gran diversidad de los adenovirus aviares, esta diferenciación es muy útil. Sin embargo, el Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus (ICTV) divide los Aviadenovirus únicamente de acuerdo con las especies aviares de las cuales se aislaron y las diferencias serológicas (Hess, 2000). Los adenovirus se replican en el núcleo, produciendo inclusiones basófilas. Todos los adenovirus son resistentes a disolventes lipídicos, desoxicolato de sodio, tripsina, fenol al 2% y alcohol al 50%. Son resistentes a la exposición a pH 3 a pH 9, pero se inactivan con formalina 1: 1,000. Los adenovirus aviares parecen ser más resistentes a la inactivación térmica que los adenovirus de mamíferos. Algunas cepas sobreviven a 60 ° C e incluso a 70 ° C durante 30 minutos (McFerran y Smyth, 2000).

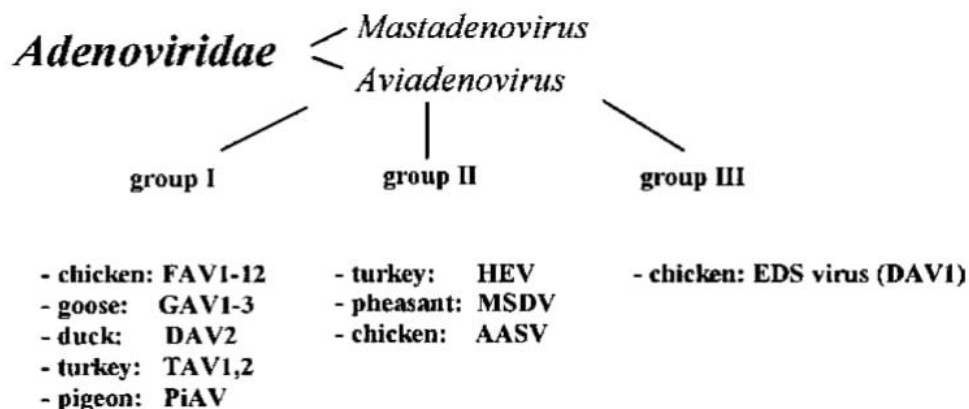


Figura.- 2. Diferenciación de la familia adenoviridae y separación de los adenovirus aviáres en tres grupos diferentes (Hess, 2000).

6.2.- Estructura viral

Los adenovirus aviáres tienen una estructura en común con todos los demás miembros del grupo de adenovirus. Las primeras estimaciones de su diámetro indicaron que eran más grandes que sus homólogos de mamíferos. Se estimó que el diámetro del virus GAL era de 95 a 100 nm, en comparación con los 70 a 75 nm estimados para el diámetro de otros adenovirus (Horne, 1962). Más tarde, se demostró que el virus FAV-2 es similar en tamaño (McFerran, 1972). Para tener un diámetro medio de 74 nm. En un estudio de la estructura de FAV-2 se informó sobre partículas de forma hexagonal con capsómeros bien definidos. Los capsómeros parecían alargados y estaban dispuestos en facetas de triángulos equiláteros como se describe para el adenovirus humano. Las partículas individuales tenían un perfil hexagonal que indicaba simetría icosaédrica, y el número de capsómeros que ocupaban los bordes facetarios se estimaba en seis, lo que daba un total de 252 para la cápside del virus, que era el mismo número de capsómeros para otros adenovirus (Horne, 1962). Con los virus aviáres, los pentones solo se han descrito para partículas de FAV-1 y se han informado variaciones en la longitud de la fibra. Se informaron dos fibras en FAV-1, una de las cuales era larga (42.5 nm) y la otra corta (8.5 nm) (Laver et al., 1971).

En 1971 Norrby observó fibras de 14 nm en el virus FAV-1, similares a los miembros del subgrupo 2, al que FAV-1 se parece en sus propiedades de hemaglutinación (Norrby, 1971). El ADN se aisló como un complejo de ADN-proteína circular y se visualizó como una molécula lineal con los extremos unidos por una proteína. El contenido de guanina-citosina en el ADN de FAV-1 era un 54%, un poco mayor que el contenido de guanina-citosina de los virus humanos altamente oncogénicos (47-49%) pero menor que los tipos no oncogénicos (57 a 59%), (Laver et al.,1971).

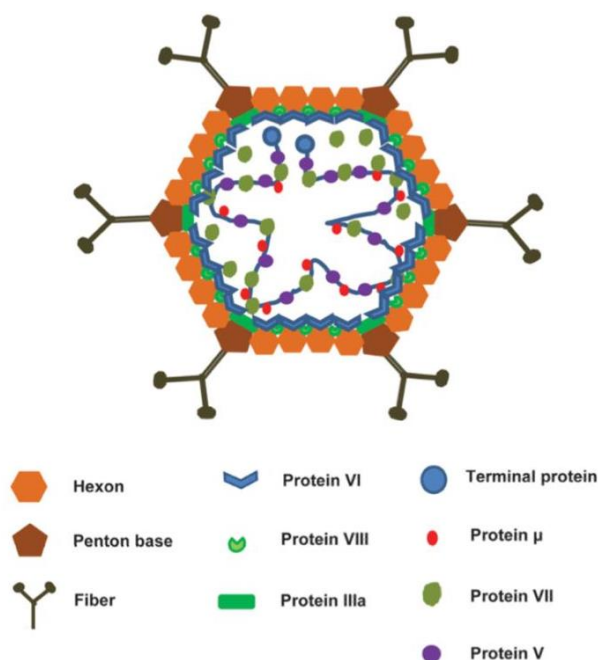


Figura.- 3. Diagrama esquemático de que AAV refleja una peculiaridad morfológica de dos fibras por base de penton (Li et al., 2017).

6.3.- Antígeno viral

La mayor parte de la información sobre la estructura antigénica de los adenovirus se ha derivado de estudios con un número relativamente pequeño de serotipos humanos. Sin embargo, estudios ultraestructurales y bioquímicos han demostrado que, en estructura y composición, los virus aviares y mamíferos son similares. Dado que los principales antígenos de los virus humanos se han relacionado con los componentes estructurales de los viriones intactos, es probable que los antígenos de los virus aviares estén localizados de manera similar (Saifuddin, 1990).

Una infección por adenovirus, o crecimiento de adenovirus en cultivo celular, está acompañada por la producción de un gran número de proteínas específicas de virus antigénicamente diferentes. Se demostraron tres tipos de antígenos designados A, B y C, mediante inmunoelectroforesis (Pereira et al., 1959).

En 1966 Ginsberg et al. propuso que estos antígenos se llamen hexon (antígeno A o L), pentón (antígeno B o toxina) y fibra (antígeno C o E). Dos antígenos principales, el alfa y el épsilon, están asociados con los hexones y son responsables de las reacciones específicas y de tipo que forman la base de la clasificación adenovírica. La base de penton tiene un factor antigénico reactivo de grupo débil llamado beta y el factor tóxico o de desprendimiento de células. La fibra de penton tiene factores antigénicos específicos de tipo y subgrupo (Ginsberg et al., 1966). El tipo de antígeno gamma, ubicado en el botón terminal, es responsable de la inducción de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación específicos del tipo (HAI). La especificidad del subgrupo depende del eje de la fibra. Además, las fibras de algunos serotipos llevan determinantes específicos del subgrupo (Norrby, 1969). Los AAV aislados de aves de corral, pavos, gansos y otras especies aviares tienen un antígeno específico del grupo común ubicado en los hexones y este antígeno es distinto del de los adenovirus humanos y de otros mamíferos (McFerran & Adair, 1977).

6.4.- Replicación de virus

La replicación de adenovirus se divide en 2 fases bien definidas. La fase temprana implica la entrada del virus en la célula huésped y la transferencia del ADN del virus al núcleo, a lo que sigue la transcripción y traducción de los llamados genes tempranos (E). Las proteínas codificadas por los genes tempranos son responsables de la redirección de las funciones celulares para facilitar la replicación del ADN del virus y la consiguiente transcripción y traducción de los genes tardíos (L), que codifican las proteínas estructurales del virus. El ensamblaje de las proteínas virales en viriones completos se completa en el núcleo, y esto es seguido por la interrupción de la membrana nuclear y la liberación del virus por la destrucción de la célula (Russell, 2000).

Los adenovirus se unen a los receptores de la célula huésped a través de sus fibras de pentón y entran a las células mediante endocitosis a través de las fosas recubiertas con clatrina. Luego se retira la cápside externa y el núcleo, que comprende el genoma viral con sus histonas asociadas, ingresa al núcleo donde se produce la transcripción del ARNm, la replicación del ADN viral y el ensamblaje de nuevos viriones. La maduración también se produce en el núcleo. Cada célula infectada produce miles de viriones que pueden infectar otras células y éstas se liberan por lisis celular (Alemnesh *et al.*, 2012)

6.5.- Propiedades bioquímicas y físicas.

El peso molecular estimado del adeno virión de mamíferos y aves es de 170-175 X 10 daltons. Aunque en general se acepta que el virión de mamíferos maduros tiene una densidad de 1,33 gm/ml y el virión de AAV una densidad de 1.35 gm/ml en CsCl, hay poca evidencia de diferencias entre serotipos específicos de virus mamífero o aviar (Saifuddin, 1990).

6.5.1.- Resistencia al calor

Los adenovirus aviares generalmente muestran una resistencia notable a la inactivación por calor, aunque se han registrado marcadas diferencias en la sensibilidad según varios autores entre las cepas se encontró que FAV-1 se mantuvo viable después de 90 minutos a 56 ° C. Otra cepa de FAV-1 aún era viable después de 22 horas a 56 ° C. Una cepa FAV-1 aislada por (Clemmer, 1964) todavía era viable después de 30 minutos a 70 ° C, sin embargo, 80 ° C durante 30 minutos destruyó toda la infectividad. FAV-2 (65) no se inactivó completamente después de 40 min a 60 ° C y un virus tipo 2 (cepa 74) aislado por fue resistente a 50 ° C durante 3 horas (McFerran & Adair, 1977).

6.5.2.- Resistencia a agentes químicos

Varios informes han indicado un alto grado de estabilidad en disolventes y todos los adenovirus son resistentes a disolventes lipídicos como, desoxicolato de sodio, tripsina, fenol al 2% y alcohol al 50%. Se ha demostraron la estabilidad de las ocho cepas japonesas en cloroformo, éter, desoxicolato de sodio y tripsina y se demostró que FAV1 Es resistente al 0,25% de tripsina (Petek *et al.*, 1964), cloroformo, éter, desoxicolato de sodio, fenol al 2% y alcohol al 50%. El alcohol etílico al 100% causó una inactivación completa, al igual que la mezcla de alcohol etílico y yodo.

También han observado la resistencia de otras cepas de FAV-1 al éter, cloroformo y desoxicolato (Clemmer,1964) encontró FAV-1 resistente a varios tratamientos con Genetron (fluorocarbono), pero sensible a una concentración de formaldehído de 1 en 10,000. También se ha descrito la resistencia de FAV-2 y un tipo 8 FAV al cloroformo (McFerran et al., 1972)

6.5.3.- Cambios de pH

Los AAV son resistentes a las variaciones de pH a la exposición a pH 3 a pH 9, pero se inactivan con formalina 1: 1,000. Se encontró que el título del virus CELO no se vio afectado en un rango de pH de 2-9. De manera similar, se ha demostrado que varias cepas americanas de AAV resisten valores de pH tan bajos como 2. Una cepa de ganso de AAV no mostró pérdida de infectividad a pH 3.0 (McFerran y Adair, 1977).

6.5.4.- Citopatología in vitro

Al igual que con otros adenovirus, la citopatología después de la infección con virus aviares in vitro se limita casi exclusivamente a lesiones en el núcleo (Saifuddin, 1990). Los primeros estudios sobre la citopatología de los adenovirus aviares se referían a los tipos 1 y 2 de FAV y describen que FAV-1 causó que el núcleo se agranda y se llenará de gránulos basófilos. Posteriormente, se formaron cuerpos de inclusión intranucleares de gránulos basófilos compactos (Chomiak et al. 1961). Estructuras similares en células infectadas con un adenovirus humano (tipo 12) mostraron estar compuestas de proteínas asociadas con el ADN. Estas inclusiones aumentaron rápidamente en tamaño y las partículas de virus comenzaron a aparecer entre 20 y 30 horas de PI. El núcleo se agrandó, la membrana nuclear mostró algo de distorsión y las partículas de virus se organizaron en formaciones cristalinas que aumentaron de tamaño hasta que el núcleo se rompió. De manera general a las diferencias encontradas en las morfologías de las inclusiones intranucleares se les reconoció de dos maneras distintas; "reticular" y "agregada". Los tipos 1, 2, 4 y 8 de FAV dieron lugar a inclusiones "reticulares", mientras que los tipos 3, 5, 6 y 7 dieron lugar a inclusiones agregadas. Con inclusiones 'reticulares', los pequeños signos de infección fueron los cuerpos eosinófilos pequeños en el núcleo. Más tarde de estos teñidos basófilos aparecieron fibras basófilas que unían las inclusiones granulares para formar una red reticular. La intensidad de la tinción aumentó a lo largo del desarrollo de la inclusión. Las partículas

de virus aumentaron en número y en algunos núcleos formaron cristales. En etapas tardías, las partículas virales en grupos y cristales, junto con las inclusiones semi-densas se dispersaron por todo el núcleo (Martínez et al., 1967). Con las inclusiones "agregadas", el primer signo de infección fue el desarrollo de varias inclusiones eosinófilas que tenían una apariencia granular. Más tarde, los núcleos aparecen subdivididos en lóbulos, cada uno de los cuales contenía una sola inclusión basófila. Otros núcleos tenían una o más inclusiones basófilas centrales. Las características ultraestructurales fueron similares al núcleo de tipo "reticular". Sin embargo, las partículas de virus y las inclusiones semi-densas se agregaron en etapas posteriores en el área central del núcleo. Esta característica representó la diferencia principal a nivel ultraestructural entre las inclusiones reticular y agregada (Adair, 1976).

6.5.5.- Hemaglutinación

Rosen en 1958 demostró por primera vez sobre la actividad hemaglutinante de un adenovirus y demostró que casi todos los serotipos de adenovirus humanos aglutinaban glóbulos rojos en mamíferos. Originalmente se propusieron cuatro (I-IV) subgrupos de adenovirus humanos en función de su capacidad para aglutinar eritrocitos de ratas y monos rhesus (*Macaca mulatta*). El Subgrupo I aglutina monos rhesus pero no eritrocitos de rata. El subgrupo 11 aglutina eritrocitos de ratas pero no del mono y su grupo B1, causó aglutinación parcial de eritrocitos de rata, pero no de monos. El subgrupo IV comprendía aquellos virus que no causaban aglutinación de eritrocitos de ratas o monos rhesus (*Macaca mulatta*) (Rosen, 1958). Se ha demostrado que varios AAV del Grupo I aglutinan eritrocitos de rata sin embargo se demostró la aglutinación de eritrocitos de rata pero no eritrocitos de oveja o avese en 5 de 7 cepas americanas de AAV (Broke et al., 1968). Los estudios de HA sugirieron que la fibra de penton contiene dos especificidades inmunológicas, a saber, especificidad de tipo y especificidad de subgrupo . El determinante específico del tipo (Y) de la fibra interactúa con los receptores específicos en la superficie de los glóbulos rojos de ciertas especies animales (Valentine et al., 1965). Se observa una amplia variabilidad en la reactividad de los receptores en diferentes eritrocitos. El número de receptores para diferentes serotipos de adenovirus varía para diferentes subgéneros.

Los anticuerpos dirigidos contra la especificidad Y de la fibra pueden analizarse mediante pruebas de hemaglutinación indirecta utilizando antisueros específicos (Saifuddin, 1990).

7.- CAPACIDAD ONCOGÉNICA DEL ADENOVIRUS

La oncogenicidad de FAV-1 para hámsters se informó por primera vez en 1965. De manera inicial, solo se informó un fibrosarcoma bien diferenciado en el sitio de inoculación (Sarma et al., 1965), pero posteriormente hepatomas, ependimomas, adenocarcinomas y hepatomas y otros tipos de sarcoma han sido descritos (Mancini et al., 1969). Los tumores en los hámsters generalmente se producen por inoculación subcutánea del virus en los hámsters de menos de 24 horas de edad, o por inyección de células tumorales inducidas por adenovirus subepitelialmente o en las bolsas de las mejillas de los hámsters destetados (Mancini et al., 1970). Los hámsters con tumores bien desarrollados a menudo tienen anticuerpos en sus sueros y líquido ascítico, que detectará un antígeno no estructural, el antígeno T, presente en las células transformadas in vivo o in vitro. Estos antígenos se pueden detectar mediante la fijación del complemento o la prueba de inmunofluorescencia indirecta el cual es más sensible. Los intentos de demostrar la oncogenicidad de otros adenovirus aviares no han tenido éxito. Por lo tanto, el tipo 2 (GAL) no produjo tumores en hámsters (Sarma et al., 1965). En trabajos más recientes utilizando un tipo 1 (Indiana C), un tipo 5 (Tipton) y un virus no clasificado (DPI-2) no produjeron tumores (McFerran & Adair, 1977).

8.- INTERACCIÓN DEL VIRUS CON EL SISTEMA INMUNE Y EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Existe poca información sobre la FAdV y su interacción con el sistema inmunológico de los pollos de engorde. Los principales sitios de predilección por la FAdV son los órganos linfoides, es decir, el bazo, el timo, la bolsa de Fabricio y tonsilas cecales, que produce inmunosupresión. Se ha encontrado que para el desarrollo del síndrome de hepatitis/hidropericardio (HHS) es necesaria la inmunosupresión antes de la infección concurrente con un adenovirus aviar (Kataria, 2013). La patogenicidad de la infección debida al virus adeno aviar se ve reforzada por el virus de la enfermedad de la bursa infecciosa (IBDV) y el virus de la anemia de pollo (CAV); así como micotoxinas. Después de un infección virulenta por FAdV, se ha informado una reducción en las células CD4 + (T-helper) y CD8 + (células T citotóxicas) en el bazo y el timo. En la bolsa de Fabricio, también se observó una disminución extrema de los linfocitos. La atrofia del timo comienza más tarde que la atrofia bursal, pero su magnitud es mayor que la de la bursa y el bazo. Se puede evaluar en conjunto una infección por FAdV-4 que afecta profundamente a las células que desempeñan un papel en la generación de respuestas inmunes humorales y mediadas por células. Esta es la razón principal de un impacto negativo en las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares de los pollitos, lo que resulta en respuestas de vacunas deficientes. Pero aún no está claro si la mortalidad observada en los pollos de engorde es un resultado directo de la infección con FAdV o si la infección produce una disfunción inmunológica, que puede conducir a infecciones secundarias con agentes bacterianos, virales y fúngicos concurrentes que causan la muerte. Sin embargo, las disfunciones inmunitarias en pollos de engorde por FAdV parecen correlacionarse con su patogenicidad (Hussain et al., 2012). Se cree que las células de Kupffer fagocitan los virus que pasan en la circulación, que posteriormente se multiplican en las células hepáticas, causando daño hepático.

La presencia de cuerpos de inclusión intranucleares en el hígado, páncreas y bazo es una clara evidencia de la replicación de adenovirus en estos sitios. Los cambios degenerativos causados por el FAdV en el bazo y la bursa, órganos que son importantes para la respuesta inmunitaria tanto celular como humoral, además del agotamiento del sistema inmunitario de la mucosa en el tracto respiratorio, aumentan la posibilidad de infección con otros patógenos aviares (Radwan et al., 2018). Los adenovirus tienen mecanismos para evadir las respuestas inmunes del huésped, como la inhibición de las funciones del interferón por el ARN asociado con el virus y el gen E1A, la inhibición de la apoptosis celular intrínseca en células infectadas y la prevención de la expresión de clase I del complejo de histocompatibilidad principal en la superficie celular. La inmunidad mediada por células T es importante para la recuperación después de una infección aguda. Los pacientes inmunocomprometidos que carecen de inmunidad celular efectiva tienen un mayor riesgo de infección por adenovirus. La respuesta humoral también juega un papel importante en el control de la infección por adenovirus. Las razones de los diferentes tropismos de órganos y la producción de enfermedades tan diversas por los diferentes serotipos no se han aclarado por completo. Se ha demostrado que diferentes especificidades de fibra demuestran diferentes uniones de receptor (Echavarría, 2008).

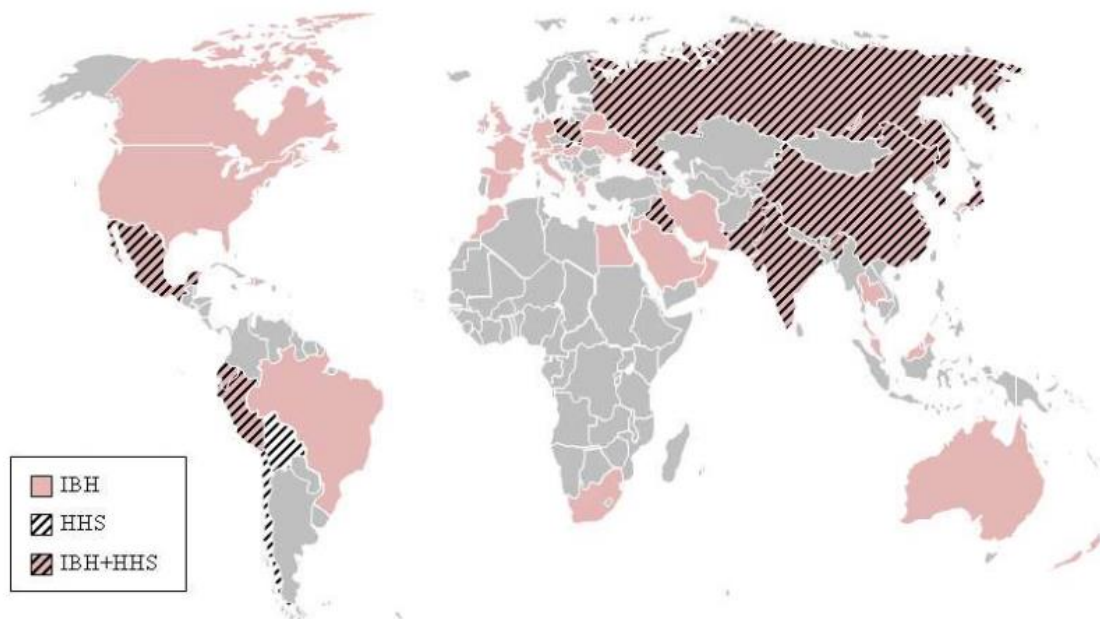
9.- IMPORTANCIA ECONÓMICA

Los adenovirus aviares son capaces de inducir problemas patológicos que resultan en pérdidas económicas importantes (Zavala, 2016). En condiciones de campo, la enfermedad se caracteriza por la aparición repentina de mortalidad en pollos de menos de 6 semanas de edad y tan solo 4 días de edad. La mortalidad normalmente varía de 2 a 40 por ciento, especialmente cuando las aves tienen menos de 3 semanas de edad alcanzan la mortalidad generalmente en su punto máximo dentro de los primeros e tres a cuatro días y cesa dentro de los 9-14 días. (Hafez, 2011). Esta mortalidad contribuye a un incremento del índice de conversión alimenticia y por lo tanto una reducción en el índice de productividad, las reproductoras que son infectadas a una edad temprana pueden llegar a sufrir alta mortalidad y cuando son infectadas a una edad adulta sin haber recibido vacunaciones previas contra el adenovirus aviar eliminarán el virus a través del huevo, transmitiendo así la infección a la siguiente generación en la que el problema será económicamente mayor (Zavala, 2016).

10.- DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La enfermedad es observada por primera vez en Estados Unidos y luego en Europa durante la década de los 70, parece existir un comportamiento periódico en la presentación de los brotes, ya que la enfermedad desaparece durante un periodo de tiempo de una región y reaparece nuevamente. A finales de 1980 apareció en Australia y causó mortalidades hasta del 40%, pero en 1988 en la ciudad de Angara Goth, noreste de Karachi, en Pakistán se reporta el primer brote devastador en pollo de engorde el cual afectó la producción de pollo de ese país durante un periodo de un año, debido a que la enfermedad con características graves se reporta en esta región se le dio el nombre de “Enfermedad de Angara” desde 1988. Se ha reportado en Nueva Zelanda, Australia, India, Irak, Japón, Perú, Chile, México, Ecuador y Colombia en el año 2001 (Figura 4) (Hafez, 2011).

Figura.- 4. Distribución Geografica de la hepatitis por cuerpos de inclusión (Schachner et al., 2017).



11.- PATOGENIA

La patogenicidad independiente de los FadV se ha discutido durante mucho tiempo, dada la ubicuidad de los virus frente a los brotes esporádicos y la variación entre los estudios experimentales. Sin embargo, una tendencia mundial emergente de enfermedades asociadas a FadVs ha marcado las últimas dos décadas, con el síndrome de hepatitis-hidropericardio (HHS) principalmente en Asia. Además de los países árabes y latinoamericanos, y un brote geográficamente más diseminado de hepatitis por cuerpos de inclusión. Finalmente, la aparición de erosión de molleja inducida por FadV en Asia y Europa completó la gama de enfermedades. Los estudios epidemiológicos confirmaron el serotipo FadV-4 como agente de HHS, mientras que IBH se atribuye a FadV 2, -8a, 8b y - 11. Instalados por el aumento de los problemas en el campo, numerosos estudios de patogenicidad con FadV de brotes corroboraron el papel etiológico primario de cepas particulares para distintas condiciones clínicas (Schachner et al., 2017). Aunque los AAV de Grupo I a menudo se asocian con una infección inaparente en pollos, también están implicados con frecuencia en diversos síndromes de enfermedades, enfermedad respiratoria, Síndrome de baja postura, artritis, atrofia de la bursa y timo y enteritis. Existe una variación considerable en la lesión patológica del síndrome conocido como hepatitis por cuerpos de inclusión. La descripción inicial señaló la presencia de hepatitis por cuerpos de inclusiones intranucleares eosinófilas y falta de actividad hematopoyética en la médula ósea y debido a que la lesión principal es la hepatitis, sugieren que el síndrome debería llamarse enfermedad hepatomielopoyética. Además de describirse esos cambios se han descrito hemorragias en los músculos en muchos de los brotes. La condición descrita en aves de corral es caracterizada por una hepatitis, cuerpos de inclusión eosinófilos intranucleares, riñones pálidos inflamados, hemorragias ocasionales en los músculos esqueléticos y palidez de la médula ósea (McFerran et al., 1976). Las infecciones virales del adenovirus en las que el hígado es el principal sitio afectado están bien establecidas en humanos, animales de laboratorio y varios animales domésticos como las aves de producción (Little et al., 1988). En la mayoría de los estudios con IBH en los años 60 y 70, el INIB observado en los hepatocitos en la tinción con hematoxilina y eosina (H&E) fue eosinófilo.

Sin embargo, los cuerpos de inclusión de casos naturales de IBH informados en las décadas de 1990 y 2000 fueron basófilos en la tinción con H&E. En la "IBH clásica" de los años sesenta y setenta, hubo inclusiones intranucleares eosinofílicas importantes, pero pocas inclusiones basófilas. Ultraestructuralmente, las inclusiones basófilas estaban compuestas por partículas de virus, y las inclusiones eosinofílicas estaban compuestas por material fibrilar-granular y cristales (Nakamura et al., 2011). La Pancreatitis necrotizante con INIB en células acinares, como una lesión adicional se ha observado en casos de IBH en pollos de engorde, y en estudios experimentales con FAdV (Grimes et al., 1978).

12.- SIGNOS Y LESIONES

Clínicamente, las aves afectadas muestran letargo, acurrucamiento, plumas erizadas e inapetencia, el vientre distendido, y ocasionalmente puede haber aves con signos neurológicos (*Figura 5*). Estos signos neurológicos pueden presentarse como resultado de un daño hepático masivo, de manera que compuestos tóxicos lleguen a afectar al encéfalo a través de la circulación sanguínea desde el hígado hasta el encéfalo (Zavala, 2016). Las lesiones graves de IBH incluyen un hígado agrandado, pálido y friable, a veces con focos necróticos. También se pueden observar hemorragias equimóticas en el hígado y menos consistentemente en los músculos de las piernas y la pechuga (*figura 6*). En la mayoría de los casos, las lesiones principales se encuentran en el hígado (Rahimi y Zahra, 2015). Durante el examen post mortem, se puede observar una hepatitis grave en la cual el hígado está inflamado, friable, con un patrón parecido al de un mármol. se observa ictericia, hemorragias de varios órganos, riñones pálidos e hinchados, médula ósea pálida e inactiva y sangre delgada y acuosa. El corazón puede estar flácido con un hidropericardio leve. En el caso de síndrome de hidropericardio, un trasudado de color pajizo está presente en el saco pericárdico. Además, algunos estudios informaron necrosis, atrofia, pérdida de color y petequias en el páncreas de aves que padecen IBH. Los riñones están congestionados con pequeñas hemorragias focales y nefrosis / nefritis. Hay hipoplasia de la médula ósea. El bazo puede mostrar linfocitosis, mientras que la bolsa puede estar completamente desprovista de linfocitos (Cowen, 1992). Estudios anteriores sugerían que el sistema

hematopoyético era un objetivo importante para FAdV. Sin embargo, algunos de los hallazgos descritos en esos estudios, como la anemia aplásica, se debieron más bien a las coinfecciones con anemia infecciosa aviar (Winterfield *et al.*, 1973). Se pueden observar lesiones adicionales en los tejidos linfoides primarios y secundarios, como la atrofia de la bolsa y el timo, y el agotamiento de los linfoides en la bolsa y el bazo. Además, en el riñón se pueden encontrar necrosis focal, infiltración linfocítica, nefrosis y, más raramente, cuerpos de inclusión (Itakura *et al.*, 1974). En 1975 Hoffman *et al.* describió una lesión importante en un cuadro de IBH en pollos de manera experimental, menciona que la degeneración mielopoyética, la necrosis focal del hígado, la degeneración en los órganos linfáticos y la miocarditis las cuales posiblemente todas estas fueron causadas por la acción directa del virus. Las lesiones morfológicas en la bolsa de Fabricio y el timo fueron muy similares a los cambios histológicos que se producen durante la involución normal, excepto por la aparición de cuerpos de inclusión. Además, el daño hepático, indicado histológicamente y clínicamente por la elevación de las transaminasas séricas, puede causar un trastorno de la coagulación plasmática por la disminución de la síntesis de protrombina. La coagulopatía de consumo que se encuentra solo en unos pocos animales es secundaria con respecto a la diátesis hemorrágica. Este mecanismo probablemente actúa solo en animales con complicaciones bacterianas (Hoffman *et al.*, 1975).



Figura.- 5. Aves inoculadas experimentalmente con el IBH. A) Ave normal, B) Ave enferma. El ave enferma muestra una postura característica, plumas erizas, decaimiento, inapetencia y letargo (Ganesh *et al.*, 2002).

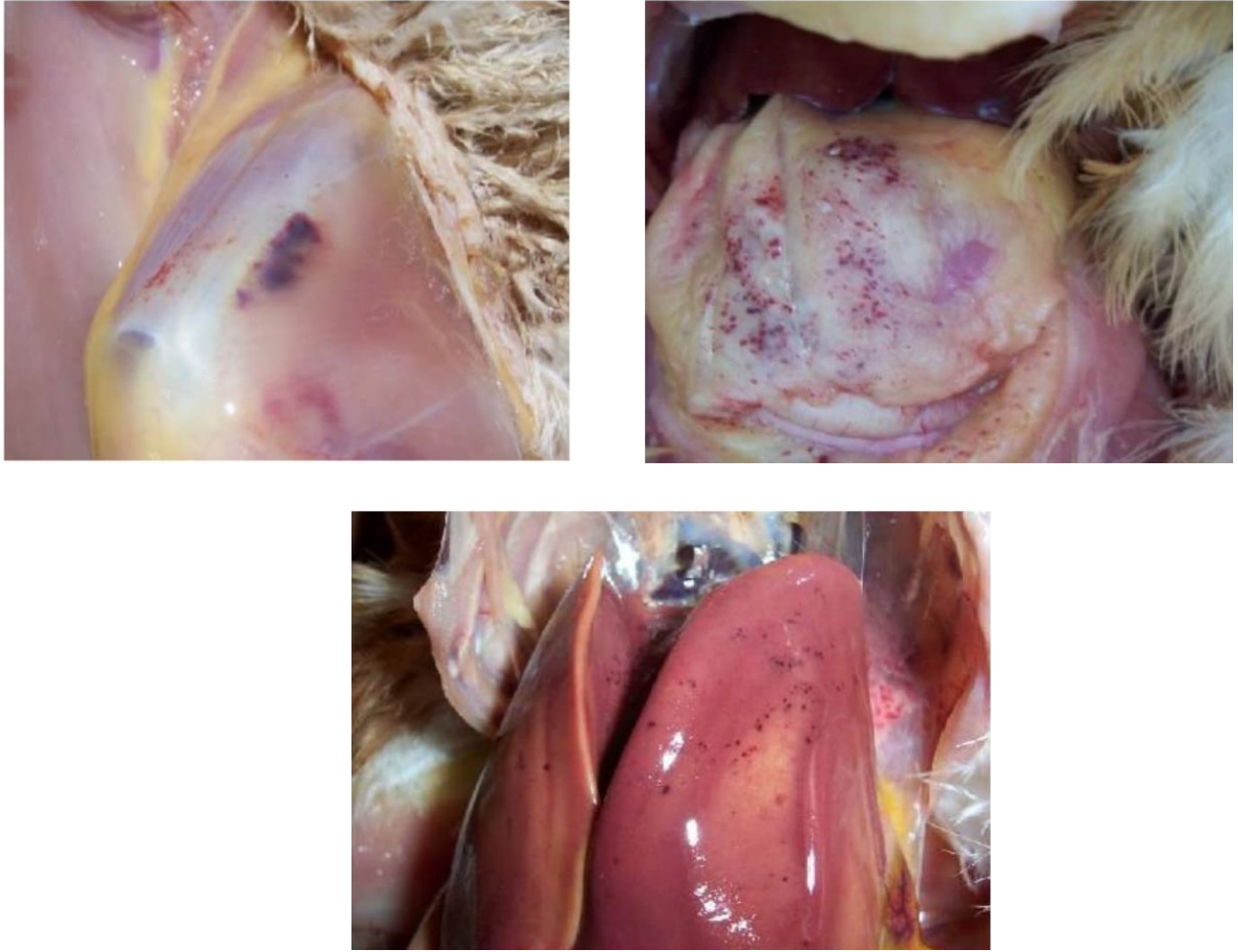


Figura.- 6. A, B y C.- Hemorragias petequiales en grasa abdominal y músculos de las piernas así como hemoarragias petequiales en hígado (Laanani et al., 2015).

13.- HISTOPATOLOGÍA

El término de Helmboldt y Frazier, "catástrofe hepática", describe la gravedad de los cambios observados en el hígado. En la mayoría de los casos, la destrucción hepática fue casi completa. Desde el punto de vista histológico, se observan grandes áreas de degeneración y necrosis celular, infiltración linfática y cuerpos de inclusión que son características típicas observadas en el hígado de pollos que padecen IBH. La mayoría de los trabajadores están de acuerdo en que los cuerpos de inclusión están presentes en los hepatocitos. Tienen forma eosinofílica, grande, redonda o irregular con un halo claro (*Figura 6*) (Helmboldt Y Fraizer , 1963). Además de la hepatitis, la pancreatitis aviadenoviral se ha descrito tanto en casos de campo como en estudios experimentales, en los cuales se observó necrosis de células acinares pancreáticas, infiltración linfocítica y cuerpos de inclusión (Gallina *et al.*, 1973). Estudios recientes demostraron una correlación entre la extensión de las lesiones en órganos diana y la manifestación clínica de IBH (Matos *et al.*, 2016). Se pueden observar lesiones adicionales en los tejidos linfoides primarios y secundarios, como la atrofia de la bolsa y el timo, y el agotamiento de los linfoides en la bolsa y el bazo (Itakura *et al.*, 1974). Además, la necrosis focal, la infiltración linfocítica, la nefrosis y, más raramente, los cuerpos de inclusión se pueden encontrar en el riñón (Howell *et al.*,1970).Sin embargo estudios recientes demostraron que el serotipo FadVs 4 y 8 en compañía de una inmunosupresión causada por micotoxinas causaban nefrotoxicidad. Los cambios patológicos debidos a la nefrotoxicidad incluyen cambios degenerativos y necróticos que afectan a las células epiteliales tubulares renales. Los riñones mostraron hemorragias subcapsulares, hiperemia, degeneración epitelial tubular, necrosis y nefritis linfoplasmocítica intersticial leve. Otro hallazgo prominente que se observó en los glomérulos los cuales estaban inflamados, y tenían deposición de material homogéneo eosinófilo alrededor de los glomérulos (Mariappan *et al.*,2018). Estudios histológicos detallados anteriormente sobre IBH en pollos informaron la presencia de cuerpos de inclusión basófilos y eosinófilos de apariencia variable en el hígado, luego de la tinción con H&E (figura 7 a y b), (Itakura *et al.*, 1974).

En algunas células hepáticas, la hinchazón de los núcleos y la marginación de la cromatina fueron evidentes, los núcleos habían desaparecido por completo, dejando una célula fantasma formada por una o más vacuolas grandes. En la mayoría de las células hepáticas se observaron diversos grados de picnosis, cariorrexis y cariólisis (*Figura 8*). En algunas células hepáticas, la hinchazón de los núcleos y la marginación de la cromatina fueron evidentes (Howell *et al.*, 1970). En muchos hepatocitos se observaron cuerpos de inclusión intranucleares de gran tamaño tipo Cowdry que estaban rodeados por un claro halo y tenían un contorno irregular (Laanani *et al.*, 2015). Ultraestructuralmente, las inclusiones basófilas consisten en partículas de virus ovaladas / hexagonales, que tienen alrededor de 70 nm de diámetro, material granular y, a veces también, de laminillas que encierran concéntricamente el núcleo del virus que probablemente están relacionadas con el proceso de formación del virus. Por otro lado, las inclusiones eosinofílicas contienen material fibrilar-granular moderadamente electrodensa o cristales compuestos de filamentos delgados estrechamente espaciados y pueden representar material degenerado en células que mueren por los efectos de la infección viral (Schachner *et al.*, 2017). Los estudios de brotes naturales revelaron mientras que las inclusiones eosinófilas contenían pocas o ninguna partícula vírica y correspondían a material fibrilar y granular (Grimes *et al.*, 1978).

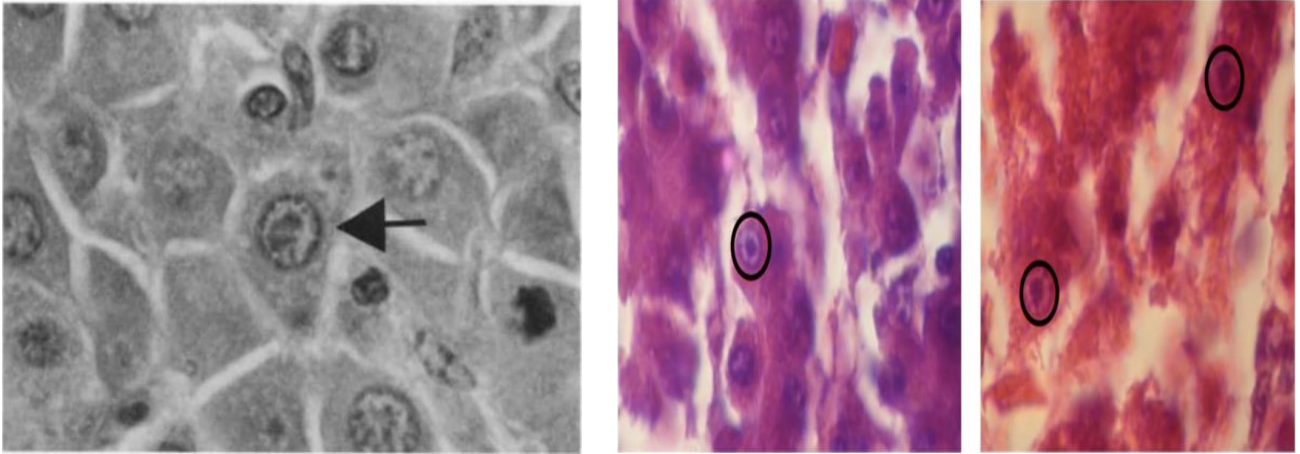


Figura.- 7. Cuerpo de inclusión intranuclear eosinófilo (a) y basófilo (b) en hepatocitos con tinción de H&E. 800 x 1000 x(Christensen y Saifuddin, 1989).



Figura.- 8. Hepatocitos con cariorrexis y kariolisis H&E x 1000 (Laanani et al., 2015)

14.- TRASTORNOS METABÓLICOS

Los analitos de química clínica seleccionados están relacionados con la integridad celular y la función fisiológica del hígado y el páncreas se utilizaron recientemente como biomarcadores para la patogenicidad de la cepa y la patogénesis de la IBH. Como resultado, se notaron alteraciones en diferentes sistemas enzimáticos y concentraciones de metabolitos. Además, el cambio agudo en la lipasa plasmática junto con lesiones histopatológicas graves indicaron que el páncreas es un órgano diana importante en la patogénesis de la IBH. El impacto de la infección por FAdV en el hígado es evaluado mediante el aspartato aminotransferasa (AST) y glutamato deshidrogenasa (GLDH) así como con ácidos biliares funcionales, proteínas plasmáticas totales y albúmina. Se obtuvieron diferencias significativas en las actividades plasmáticas de AST. Los ácidos biliares se utilizaron, entre otros analitos, para estudiar la patogénesis y la replicación del virus de la hepatitis aviar en pollos SPF, pero no se notaron cambios. En la IBH posterior inducida experimentalmente, los pollos SPF infectados por vía oral de un día presentaron signos clínicos graves como una manifestación de hipoglucemia y hepatitis y pancreatitis graves (Matos *et al* 2016). En 1993 Goodwin *et al.* Describió una bandada de pollos con picos de mortalidad, en la que los pollos de engorde que padecían hipoglucemia tenían cuerpos de inclusión adenovirales en el hígado, páncreas e intestino delgado. Tales hallazgos pueden explicar por qué la mayoría de los brotes de IBH se reportan en pollos de engorde (Goodwin *et al* , 1993).

15.- TRANSMISIÓN

Los adenovirus tienen una distribución mundial y se han reportado comúnmente en muchas especies de aves, incluidos halcones, pollos y muchas otras aves silvestres y domésticas (Mohamed et al., 2018). Estos adenovirus se transmiten horizontalmente ya que están presentes en todas las excreciones y títulos altos se encuentran en las heces, y en menor medida, de las secreciones naso-orales que son factores principales en la propagación del AAV, esta ocurre por el alto título de AAV en las heces durante la fase aguda de la infección y hace que sea probable que la transmisión oral ocurra a través de agua, alimentos y el medio ambiente contaminado (McFerran y Adair, 1977). Se ha demostrado la excreción de AAV en las heces durante 21 días después de la inoculación (PI), con títulos máximos a los 4-7 días PI (Saifuddin, 1990). Los fómites, el personal y el transporte también pueden ser contribuyentes importantes a la propagación del virus. Aunque la transmisión vertical de virus puede ser inducida en entornos experimentales, el número de publicaciones que tratan la cuestión de la transmisión vertical de FAdV en brotes de campo es limitado, y sus conclusiones son contradictorias. Algunos grupos han informado que los FAdV se pueden transmitir verticalmente a través de huevos embrionados y que el virus se puede reactivar en pollitos de pocas semanas de edad, especialmente si las aves están inmunodeprimidas (Gric et al., 2006). La transmisión vertical puede ocurrir cuando las reproductoras por alguna razón no fueron expuestas al virus durante la etapa de crecimiento, si las aves se infectan en producción, no estando protegidas mediante anticuerpos neutralizantes, entonces el virus de campo afectará diversos tejidos epiteliales incluyendo el tracto reproductivo, de manera que se contaminaran los huevos al transitar por el oviducto. Durante la incubación el embrión se infectará y poco después del nacimiento se presentará la hepatitis con cuerpos de inclusión en la progenie. Así, se registrará mortalidad elevada aproximadamente durante la segunda semana de vida como resultado de la transmisión vertical y también hacia las cuatro semanas de edad como resultado de la transmisión horizontal. La propagación aérea entre granjas ocurre cuando se realiza la limpieza de naves despobladas y el polvo creado transmite infecciones entre granjas.

También se puede propagar por fómites, como bandejas de huevos y carritos de huevos, personal y transporte. Además, los pollos infectados que diseminan virus hacia el medio ambiente son una fuente de infección para el resto de la parvada, que se infecta por la vía fecal-oral, Después de la infección natural, el período de incubación del virus varía de 24 a 48 horas. (Zavala, 2016).

16.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La detección de infecciones por adenovirus aviar se realiza generalmente mediante aislamiento del virus con serotipos cuando se dispone de tejidos frescos, o técnicas histológicas cuando se envían tejidos fijados con formaldehído. La microscopía electrónica también se utiliza a menudo para confirmar la presencia de adenovirus. Los cuerpos de inclusión nuclear en las secciones de tejido teñido con hematoxilina y eosina (H&E) son indicativos de infección por adenovirus. La tinción con inmunoperoxidasa de los tejidos fijados con formaldehído y la tinción con inmunofluorescencia de los tejidos congelados no fijados se han descrito. Sin embargo, todos tienen algunas desventajas, por ejemplo, la tinción excesiva no específica puede complicar la evaluación de la inmunoperoxidasa y la tinción inmunofluorescente. Las inclusiones víricas en las secciones de tejido teñidas con H&E pueden variar tanto en tamaño como en propiedades tintóreas, y pueden variar desde agrandadas y basófilas hasta pequeñas y eosinófilas. Las inclusiones de aviadenovirus pueden confundirse con las de herpesvirus, circovirus o poliomavirus, dependiendo de la especie de ave. Además, estas técnicas llevan mucho tiempo, son tediosas y caras. La hibridación in situ del ADN también se evaluó para el diagnóstico de infecciones por adenovirus aviar, pero el método generalmente requiere tejido parafinado (Jiang *et al.*, 1999). Las técnicas moleculares, como el análisis de endonucleasa de restricción (REA), la hibridación in situ utilizando sondas de ADN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR en tiempo real y un análisis de curvas de fusión de alta resolución (HRM), están disponibles para la detección y diferenciación de FAdV. El PCR es el ensayo principal para detectar FAdV. Sin embargo, algunos de estos métodos no se usa comúnmente actualmente debido a su complejidad de operación y la disponibilidad de métodos como diagnóstico más convenientes y confiables.

El PCR es un método muy sensible y específico que se ha utilizado para la detección de infecciones por adenovirus de los mamíferos. Los principales méritos del ensayo de PCR de adenovirus aviar son su alta sensibilidad, simplicidad, selectividad y rapidez. El gen exón de los adenovirus comprende las regiones de pedestal conservadas (P1, P2) y los bucles variables (L1 – L4), y es el gen dirigido principal de las técnicas de PCR publicadas para detectar adenovirus aviar. Actualmente, el producto de PCR del gen exón se secuencia directamente, y la información resultante se puede utilizar para identificar el grupo y el tipo de adenovirus aviar. Además, los genes de fibra también se usan para detectar adenovirus aviar porque codifican epítomos neutralizantes específicos de tipo, no neutralizantes específicos de tipo y neutralizantes específicos de subgénero (Li *et al* 2017). De igual manera se han utilizado varias técnicas serológicas para diagnosticar infecciones por FAdV en aves de corral. Estos incluyen una prueba de inmunodifusión en gel de agar, una prueba de precipitación en gel de agar, contraelectroforesis, hemaglutinación indirecta, una prueba de neutralización viral (VN), un ensayo de inmunofluorescencia indirecta y varias modificaciones de un ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). La prueba de VN es un método más sensible y preciso, que se utilizó inicialmente para diferenciar los serotipos de FAdV, evalúan la respuesta de anticuerpos inducida por las vacunas (Schachner *et al.*, 2014) y diagnosticar la infección de FAdV. La desventaja de la prueba de VN es que es costosa y lleva mucho tiempo, por lo tanto, debe usarse racionalmente. Los avances recientes en las técnicas serológicas de FAdV se han centrado principalmente en diversas modificaciones de ELISA. En versiones anteriores, se empleó un ELISA indirecto con virus completos como antígenos de recubrimiento para detectar anticuerpos contra FAdV en muestras de tejido de pollos sometidos a infecciones naturales y experimentales. La técnica ELISA indirecto basado en las proteínas recombinantes demostró ser sensible, específico y preciso, pero lo que es más importante, estos métodos son más fáciles de estandarizar, lo que los hace adecuados para aplicaciones a gran escala (Li *et al* 2017).

16.1.- Técnicas de aislamiento y cultivo del virus

El virus de la IBH es susceptible de ser aislado y cultivado tanto en embriones de pollo como el cultivo de tejidos. Se utilizan huevos embrionados de pollo libres de anticuerpos específicos y se inoculan, encontrándose lesiones 4-8 días PI. Éstas consisten en congestión y hemorragias en la piel, enanismo, necrosis focal y petequias en hígado, así como mortalidad embrionaria. Cuando se inocula en membrana corioalantoidea (MCA) se producen placas opacas de 8 días PI, aunque éstas sólo se observan en un 25% de los embriones. Los cultivos utilizados han sido de células renales y hepáticas de pollo, y cultivos celulares a partir de embriones de pollo y pato. En las células renales se aprecia un efecto citolítico con destrucción completa del tejido al segundo pase. En las células hepáticas cultivadas se observan focos de células degeneradas al cuarto o quinto día PI. Al noveno día la degeneración es completa. En los cultivos celulares como en las células del parénquima hepático y MCA de los embriones de pollo se han observado los cuerpos de inclusión intranucleares, es interesante hacer notar que el virus de la HCIP pudo ser pasado 30 veces en embriones de pollo sin que se altera su patogenicidad, causando la muerte de los embriones 5-10 días PI. Es muy importante que tanto los embriones de pollo como los cultivos celulares provengan de aves LPE, ya que se requiere una alta susceptibilidad de los tejidos hospedadores para que pueda desarrollarse el virus. Sin embargo, pueden utilizarse embriones de pollo comerciales de gallinas que no hayan sido expuestas al virus. El diagnóstico por inoculación en el embrión de pollo puede ser difícil debido a que algunas lesiones son similares a las que produce la bronquitis infecciosa (enanismo y encurvamiento del embrión) y la laringotraqueítis aviar (placas y cuerpos de inclusión intranucleares en MCA). Experimentalmente se ha logrado reproducir la enfermedad por inoculación en pollos LPE de 1 día de edad. En estos animales se observaron lesiones y cuerpos de inclusión desde las 48 horas PI, prevaleciendo hasta las 3 semanas PI. Las rutas utilizadas fueron la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, y la ocular, El virus fue recuperado a los 6 días PI, pero no a los 11 o 21 días PI.

17.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta enfermedad debe de distinguirse de aquellas otras que produzcan un cuadro anémico o hemorrágico, o ambos en pollos jóvenes. Entre éstos se encuentran el síndrome anémico hemorrágico, la enfermedad de Marek y la infección de la bolsa de Fabricio. Es posible que algunas veces el diagnóstico se dificulte o la enfermedad pase desapercibida debido a la frecuente complicación con otros agentes patógenos. De igual forma no será raro diagnosticarla en forma accidental al hacer un estudio histopatológico de pollos con una signología mal definida (De la Torre, 2018).

18.- ESTADO DE ESTRÉS Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Existen algunos reportes sobre adenovirus capaces de producir signos clínicos por sí mismos (FAV4 y FAV 8), aunque también hoy en día están disponibles una gran cantidad de publicaciones donde se muestra la participación de agentes inmunosupresores como el virus de la Anemia Infecciosa del Pollo (CAV) que ha demostrado ser inmunosupresor para pollos jóvenes al aumentar la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, virales y fúngicas, así como al deprimir la inmunidad de la vacuna (Toro *et al.*, 2000). Ó el virus de la Infección de la bolsa de Fabricio (IBF) así como las micotoxinas como la citrinina, que es una micotoxina nefrotóxica, producida por mohos que incluyen especies de *Monascus* (*Monascus purpureus* y *Meiothermus ruber*) y especies de *Penicillium* como *Penicillium citrinum*, *Penicillium expansum*, *Penicillium radicola* y *Penicillium verrucosum*. Estudios recientes sugieren que las infecciones por IBF y CAV u otros agentes inmunosupresores pueden no ser factores esenciales necesarios para la aparición de IBH causada por FAdV en pollos, lo que indica que FAdV está evolucionando como un patógeno primario que causa enfermedades importantes con o sin cualquier factor predisponente (Mariappan *et al.*, 2018).

19.- CONTROL DE IBH

La bioseguridad es la primera línea de defensa contra las enfermedades, y particularmente para el control de la hepatitis por cuerpos de inclusión la limpieza y desinfección de las instalaciones, la gestión adecuada, la limpieza y la desinfección de los locales y el equipo, la entrada restringida de visitantes y los equipos de vacunación en los criaderos desempeñan un papel importante en la prevención de la enfermedad así como el descanso sanitario son importantes (Hafez, 2011). En el campo, las infecciones con el virus de la enfermedad de Gumboro y anemia infecciosa se presentan entre los 21 y 35 días de edad en el pollo, por lo que es prioritario revisar las condiciones del sistema inmunológico de las aves; ya que ninguna estrategia para el control de la hepatitis por cuerpos de inclusión con o sin la aplicación de vacunas, funciona efectivamente si el sistema inmunológico de las aves está disminuido en sus funciones. Se ha encontrado que la adición de una solución desinfectante de yodóforo al 2.5% al agua potable al 0.07 ^ 0.1% es muy efectiva para reducir la severidad y el curso del HPS en pollos de engorde. Además, en ciertas regiones, se ha informado la práctica de inmunizar pollos con vacunas inactivadas preparadas a partir de suspensiones hepáticas de parvadas enfermas. Dichas vacunas han sido ampliamente investigadas y, en las condiciones prevalecientes, son percibidas como un método fácil y barato para controlar la IBH (Schachner et al., 2017). Ciertos autores compararon vacunas inactivadas preparadas a partir del hígado de pollos infectado de manera experimental, una de ellas fue preparada sin adyuvantes y en la segunda fue usada parafina líquida como adyuvante después de la extracción con cloroformo y la inactivación con formalina, esta vacuna emulsionada de aceite fue aplicada por vía subcutánea a los 10 días de edad la cual proporcionó una protección del 100% hasta las siete semanas de edad contra la exposición. La vacuna sin adyuvante fue menos eficaz (Chandra et al., 1999). Sin embargo, varias preocupaciones relacionadas con la seguridad, la eficacia y la aplicabilidad de esta práctica limitan su uso ya que las formulaciones respectivas están pobremente caracterizadas y contienen cantidades indefinidas de antígeno. La variación de las concentraciones de formaldehído y la incertidumbre sobre cómo las cepas de virus individuales difieren en su resistencia a la inactivación agravaron aún más esta falta de estandarización.

Además, la necesidad de una aplicación parenteral requiere procedimientos de manejo extensivos, y se necesita una migración de administración repetida para obtener protección suficiente. Sobre la base de la demanda de vacunas más seguras y más eficaces, se han desarrollado sistemas alternativos. Se demostró que la adaptación de los FadV a sistemas de cultivo susceptibles pero atípicos atenúa su virulencia, proporcionando la base para las vacunas de virus vivos. Estos ofrecerían la ventaja de la aplicación por vía oral, y en algunos casos se ha demostrado que provocan una respuesta de anticuerpos más fuerte que las vacunas basadas en antígenos inactivados. Más recientemente, se observan esfuerzos para mejorar las estrategias inmuno profilácticas en el desarrollo de vacunas de subunidades, generadas a partir de componentes de la cápside recombinante del virus. La protección de aves domésticas por proteínas adenovirales recombinantes ya se ha demostrado para ciertos FadV, cómo EDS-V, con la proteína de fibra EDS-V implementada como un producto de vacuna comercial. Para los FadV, el concepto de vacunación de subunidades se ha examinado utilizando proteínas estructurales y no estructurales del virus. Los antígenos estructurales penton base, derivados de FadV-4, confieren altos niveles de protección frente a un desafío severo con HHS (Schachner et al., 2017).

20.- CONCLUSIÓN

La hepatitis por cuerpos de inclusión resulta una enfermedad de importancia económica para la industria aviar, quizá no de una manera directa ya que puede actuar como un concomitante de otras enfermedades inmunodepresoras, le enfermedad es reportada en el territorio mexicano desde 1975 y hasta la fecha es acompañada de sus serovariedades de campo, por lo cual el conocimiento de esta patología resulta favorable para mantenerla presente en la realización de los calendarios para vacunas de hembras reproductoras y de pollo de engorda en cuando se tenga sospecha de la enfermedad dentro de la explotación y así favorecer una inmunidad pasiva que aunado a un buen manejo y buen criterio de bioseguridad no resulte en pérdidas económicas para el productor avícola, el agente causal del IBH tiene una alta resistencia a los factores físicos y químicos lo cual permitirá que mantenga su viabilidad por largo tiempo en los sistemas de producción de aves, es por eso que durante alguna infección de campo es fundamental que sea determinada la presencia del adenovirus, que sea demostrado el serotipo predominante, que sea confirmado mediante lesiones postmortem y sea documentada la presencia de dichas lesiones características del hígado para tener una idea de la magnitud del problema, y a partir de ello tomar medidas necesarias que incluyan activamente la vacunación contra el adenovirus y las buenas prácticas de manejo y bioseguridad, al igual el correcto diagnóstico del problema, puede ser de ayuda para realizar un estudio epidemiológico que involucre la presencia o ausencia del patógeno en varias granjas, y de existir el problema determinar cepas de interés patógeno para de esta manera incluirlas un el programa de vacunación, actualmente en México se aplica una vacuna emulsionada que contiene el adenovirus de forma inactivada contra los serotipos 4 y 8, utilizados en pollos de engorda, aves de postura comercial y reproductoras, de igual forma, una vacunación a tiempo contra la enfermedad de Marek, anemia infecciosa y gumboro debe ser fundamental para proteger tanto a reproductoras como a la progenie de dichas enfermedades inmunosupresoras y de esta forma poder controlar la hepatitis por cuerpos de inclusión.

21.- BIBLIOGRAFIA

Adair. B. 1978. Studies on the Development of Avian Adenoviruses in Cell Cultures. *Avian Pathology*. 7: 541-550

Antillón. A., Lucio. B. 1975. Inclusion Body Hepatitis in México. *Avian Diseases*. 19(1): 195-197

Alemnesh. W., Hair-Bejo. M., Aini. I., Omar. R. 2012. Pathogenicity of Fowl Adenovirus in Specific Pathogen Free Chicken Embryos. *J Comp Path*. 146: 223-229.

Alestrom. P., Stenlund. A., Li. P., Bellett. A., Pettersson. U. 1982. Sequence Homology Between Avian and Human Adenoviruses. *Journal of Virology*. 42(1): 306-310.

Burke. C., Luginbuhl. R., Williams. 1968. Avian Adeno-Like Viruses: Characterization and comparison of Seven Isolates. *Avian Diseases*. 12(3): 483-505

Clemmer, D. 1964. Characterization of agents isolated from market chickens in a quest for enteric viruses. *Journal of Infectious Diseases*. 114: 386-400

Chandra. R., Shukla. S., Kumar. M. 2000. The Hydropericardium Syndrome and Inclusion Body Hepatitis in Domestic Fowl. *Tropical Animal Health and Production*. 32(2): 99-111

Chiocca. S., Kurzbauer. R., Schanffner. G., Baker. A., Mautner. V., Cotten. M. 1996. The Complete DNA Sequence and Genomic Organization of the Avian Adenovirus CELO. *Journal of Virology*. 70(5): 2939-2949

Chomiak. T., Luginbuhl. R., Helmboldt. C. 1961. Tissue Culture Propagation and Pathology of CELO Virus. *Avian Diseases*. 5(3): 313-320

De la Torre. D., Maffa. E., Puga. B., Piantino, A. 2018. Caracterización Molecular del Adenovirus Aviar en Pollos Comerciales del Ecuador. *La Granja: Revista de Ciencias de la Vida*. 28 (2): 84-91

Dutta. S., Pomeroy. B. 193. Electron Microscopic Structure of Chicken Embryo Lethal Orphan Virus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 114: 539-541

Echavarría. M. 2008. Adenoviruses in Immunocompromised Host. *Clinical Microbiology Reviews*. 21(4): 704-715

FAO. Producción y productos avícolas [en línea] 2019. [Fecha de consulta: 26 de agosto 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/poultry-production-products/production/poultry-species/es/>.

Gallina. M., Winterfield. R., Fadly. A. 1973. Adenovirus Infection and Disease. *LI. Histopathology of Natural and Experimental Disease. Avian Diseases*. 17(2): 343-353

Ganesh. K., Raghavan. R., Gowda. R., Satyanarayana. M., Suryanarayana. V. 2002. Purification and Characterization of the Aetiological Agent of Hydropericardium Hepatitis Syndrome from Infected Liver Tissues of Broiler Chickens. *Tropical Animal Health and Production*. 34: 7-17

Grgic. H., Philippe. C., Ojkic. D., Nagy. É. 2006. Study of Vertical Transmission of Fowls Adenoviruses. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 70: 230-233

Grimes. T., Fletcher. O., Munnell. J. 1978. Comparative Study of Experimental Inclusion Body Hepatitis of Chickens by Two Setotypes of Avian Adenovirus, Vet. Pathology. 15: 249-263

Goodwin. M. 1993. Adenovirus Inclusion Body Ventriculitis in Chickens and Captive Bobwhite Quail (*Colinus virginianus*). Avian Diseases. 37(2): 568-571

Hafez, H. 2011. Avian adenoviruses infections whit special attention to inclusion body hepatitis/hydropericardium syndrome and egg drop syndrome. Pak Vet J, 31 (1): 85-92.

Helmboldt. F., Fraizer. M. 1963. Avian Hepatic Inclusion Bodies of Unknown Significance. Avian Diseases. 7(4): 446-450

Hess. M. 2000. Detection and differentiation of avian adenoviruses: a review. Avian Pathology. 29: 195-206

Hoffman. R., Wessling. E., Dorn. P., Dangschat. H. 1975. Lesions in Chickens with Spontaneous or Experimental Infectious Hepato- Myelopietic Disease (Inclusion Body Hepatitis) in Germany. Avian Diseases. 19(2): 224-236

Horne. R. 1962. The comparative structure of adenoviruses. Annals of the New York Academy of Sciences. 101: 475-484

Howell.J., MacDonald. D., Christian. R. 1970. Inclusion Body Hepatitis in Chickens. Canadian Veterinary journals. 11: 90-101

Hussain. I., Mahmood. M., Arshad. M., Akhtar. M., Mahmood. F., Rafique. A. 2012. Immune system dysfunction in broiler chickens sperimentaly inoculated whit fowl adenovirus serotype-4 associated whit incusion body hepatitis hydropericardium syndrome. Turk Journal Veterinary Animal Science. 36(3): 223-230

Itakura. C., Matsushita. S., Goto. M. 1977. Fine Structure of Inclusion Bodies in Hepatic Cells of Chickens Naturally Affected with Inclusion Body Hepatitis. *Avian Pathology*. 6: 19-32

Jiang. P., Ojkic. D., Tuboly. T., Huber. P., Nagy. E. 1999. Application of the Polymerase Chain Reaction to Detect Fowl Adenoviruses. *Can J Vet Res*. 63: 124-128

Kataria. J., Dhama. K., Nagarajan. S., Chakraborty. S., Kaushal. A., Deb. R. 2013. Fowl Adenoviruses Causing Hydropericardium Syndrome in Poultry. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. 1(4): 5-13

King. A., Michael. A., Carstens. E., Lefkowitz. E. 2012. "Virus Taxonomy." Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 486-487.

Laanani. L., Alloui. N., Bennoune. O., Laabaci. W., Ayachi. A., Benterki. M. 2015. Clinical and Histopathological Investigations on Inclusion Body Hepatitis in Chickens in the Ain Touta Area (Algeria). *Global Journal of Animal Scientific Research*. 3(1): 72-76

Laver. W., Banfield. Y., Wrigley. N. 1971. Purification and Properties of Chick Embryo Lethal Orphan Virus (an Avian Adenovirus). *Virology*. 45: 598-614

Li. P., Zheng. P., Zhang. T., Wen. G., Shao. H., Luo. Q. 2017. Fowl adenovirus serotype 4: epidemiology, pathogenesis, diagnostic detection, and vaccine strategies. *Poultry Science*. 0: 1-11

Little. K., Thayer. S., Fletcher. O., Riddel. C. 1988. A Study of Breeder Vaccination Programs and Problems in the Broiler Progeny in Saskatchewan Utilizing Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Avian Diseases*. 32(1): 114-120

Mariappan. A., Munusamy. P., Latheef. S., Singh. S., Dhama. K. 2018. Hepato nephropathology associated whit inclusion body hepatitis complicated with citrinin mycotoxicosis in a broiler farm. *Veterinary World*. 11(2): 112-117

Matos. M., Grafl. B., Liebhart. D., Schwendenwein. I., Hess. M. 2016. Selected Clinical Chemistry Analytes Correlate whit the Pathogenesis of Inclusion Body Hepatitis Experimentally Induced by Fowl Aviadenoviruses. *Avian Pathology*. 45(5): 520-529

McFerran. J., Clarke. J., Connor. T. 1972. Serological Classification of Avian Adenoviruses. *Arch ges Virusforschung*. 39: 132-139.

McFerran. J., McCracken. R., Connor. T., Evans. R. 1976. Isolation of Viruses from Clinical Outbreaks of Inclusion Body Hepatitis. *Avian Pathology*. 5: 315-324

McFerran. J., Adair. B. 1977. AVIAN ADENOVIRUSES-A REVIEW. *Avian Pathology*. 6: 189-217

McFerran. J., Smyth. J. 2000. Avian adenoviruses. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*. 19 (2):589-601

Mancini. L., Yates. V., Jasty. V., Anderson. J. 1969. Ependymomas induced in Hamsters inoculated whit an Avian Adenovirus (CELO). *NATURE*. 222: 190-191

Mancini. L., Anderson. J., Jasty. V., Yates. V. 1970. Tumor Induction in Hamsters Inoculated with an Avian Adenovirues (CELO). *Archiv fur die gesamte Virusforschung*. 30: 261-262

Mohamed. M., El-Sabagh. I., Abdelaziz. A., Al-Ali. H., Alramadan. M., Lebdah. M., Ibrahim. A., Al-Ankari- A. 2018. Molecular Characterization of Fowl Aviadenoviruses

Species D and E associated with Inclusion Body Hepatitis in Chickens and Falcons Indicates Possible Cross-Species Transmission. *Avian Pathology*. 47(4): 384- 390

Martinez. P., Buis. L., Bernhard. W. 1967. Electro Microscopy of Adenovirus 12 Replication. *Journal Of Virology*. 1(4): 817-829

Matos. M., Graf. B., Liebhart. D., Hess. M. 2016. The outcome of experimentally induced inclusion body hepatitis (IBH) by fowl aviadenoviruses (FadVs) is crucially influenced by the genetic background of the host. *Veterinary Research*. 47(1)

Nakamura. K., Mase. M., Yamamoto. Y., Takizawa. K., Kabeya. M., Wakuda. T., Matsuda. M., Chijuba. T., Yamamoto. Y., Ohyama. T., Takahashi. K., Sato. N., Akiyama. N., Honma. H., Imai. K. 2011. Inclusion Body Hepatitis Caused by Fowl Adenovirus in Broiler Chickens in Japan, 2009- 2010. *Avian Diseases*. 55(4): 719-723

Norrbj. E. 1969. The Relationship between the Soluble Antigens and the Virion of Adenovirus Type 3. *VIROLOGY*. 37: 565-576

Pereira. H., Allison. A., Farthing. C. 1959. Study of Adenovirus Antigens by Immunoelectrophoresis. *Nature*. 183: 895-896

Petek. M., Felluga. B., Bersani. G. 1964. Further Studies on CELO Virus: Its Relationship to the Adenovirus Group. *Archiv fur die gesamte Virusforschung*. 14: 637-649

Radwan. M., El-Deeb. A., Mousa. M., El-Sanousi. A., Shalaby. A. 2018. First report of fowl adenovirus 8^a from commercial broiler chickens in Egypt: molecular characterization and Pathogenicity. *Poultry Science*. 0: 1-8.

Rahimi, M. Zahra, M. 2015. Adenovirus-like inclusion body hepatitis in a flock of broiler chickens in Kermanshah province, Iran. *Veterinary Research Forum*; 6 (1) 95-98.

Rosen. L. 1958. Haemagglutination by Adenoviruses. *Virology*. 5: 574-577

Russell. W. 2000. Update on adenovirus and its vectors. *Journal of General Virology*. 81: 2573-2604

Rowe. W., Huebner. R., Gilmore. L., Parrott. R., Ward. T. 1953. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenois Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *P.S.E.B.M.* vol. 84

Sarma. P., Huebner. R., Lane., W. 1965. Induction of Tumors in Hamsters with an Avian Adenovirus (CELO). *SCIENCE*. 49: 1108

Schachner. A., Marek. A., Jaskulska. B., Bilic. I., Hess. M. 2013. Recombinant FadV-4 fiber-2 protein protects chickens against hepatitis-hydropericardium syndrome (HHS). *Vaccine*. 32: 1086-1092

Schachner. A., Matos. M., Graf. B., Hess. M. 2017. Fowl adenovirus (FasV) induced diseases and strategies for their control- a review on the current global situation. *Avian Pathology*. 47(2): 111-126

Saifuddin. M. 1990. Tesis doctoral. The Aetiology and Pathogenesis of Avian Inclusion Body Hepatitis. Massey University

Tabib. P., Boroomand. Z., Rezaie. A., Mayahi. M., Eftekharian. 2017. Detection and identification of avian adenovirus in broiler chickens suspected of inclusion body hepatitis in khuzestan, iran during 2015-2016. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 9 (2).

Toro. H., Prusas. C., Cerda. L., Geisse. C., Gonzáles. C., Hees. M. 1999. Characterization of Fowl Adenoviruses from Outbreaks of Inclusion Body Hepatitis/Hydropericardium Syndrome in Chile. *Avian Diseases*. 43:262-270

Toro. H., Gonzalez. C., Cerda. L., Hess. M., Reyes. E., Geisse. C. 2000. Chicken Anemia Virus/ Fowl Adenoviruses: Association to induce the Inclusion Body Hepatitis/Hydropericardium Syndrome. *Avian Diseases*. 44(1): 51-58

Valentine. R., Pereira. H. 1965. Antigens and Structure of the Adenovirus. *J. Mol. Biol.* 13: 13-20

Wilcox. W., Ginsberg. H. 1961. Purification and Immunological Characterization of Types 4 and 5 Adenoviruses- Soluble Antigens. *Proc Natl Acad Sci*. 47: 512-525

Zavala. G. 2016. Adenovirus Aviares Epidemiología, Patogenia, Diagnóstico y control. *Avian Health International*. 54-63