

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA
DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“ETIOLOGIA Y MECANISMOS DE TRASMISION POR EL VIRUS
DE LA
INFLUENZA AVIAR EN AVES”
POR
CESAR PAEZ SERRALDE
MONOGRAFIA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

TORREON COAH. MEXICO

NOVIEMBRE 2010

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“ETIOLOGIA Y MECANISMOS DE TRASMISION POR EL VIRUS

DE LA

INFLUENZA AVIAR EN AVES”

POR

CESAR PAEZ SERRALDE

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A CONSIDERACION DEL H. JURADO EXAMINADOR,
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR:

M.V.Z. JESUS GAETA COVARRUBIAS
ASESOR PRINCIPAL

M.V.Z. CUADRAMO FELIX ZORRILLA
VOCAL

DR. FERNANDO ULISES ADAME DE LEON
VOCAL

M.V.Z RODRIGO I. SIMON ALONSO
VOCAL SUPLENTE

M.V.Z. RODRIGO I. SIMON ALONSO
COORDINADOR DE DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal**

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“ETIOLOGIA Y MECANISMOS DE TRASMISION POR EL VIRUS

DE LA

INFLUENZA AVIAR EN AVES”

POR

CESAR PAEZ SERRALDE

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A CONSIDERACION DEL H. JURADO EXAMINADOR,

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR:

M.V.Z. JESUS GAETA COVARRUBIAS
ASESOR PRINCIPAL

M.V.Z. CUADRAMONTE FELIX ZORRILLA
VOCAL

DR. FERNANDO ULISES ADAME DE LEON
VOCAL

M.V.Z RODRIGO I. SIMON ALONSO
VOCAL SUPLENTE

M.V.Z. RODRIGO I. SIMON ALONSO
COORDINADOR DE DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

DEDICATORIAS

A DIOS NUESTRO SEÑOR Y A LA VIRGEN DE GUADALUPE por bendecir y guiar siempre mi camino, por darme paz y tranquilidad en mi corazón, por darme la fuerza para salir adelante y no permitir que caiga en los momentos más difíciles.

A MI MADRE Sra. Anastasia Serralde Galicia, por darme todo el apoyo, su confianza y porque nunca me dejó solo aun cuando me equivoque en el camino.

A MIS PADRES

Al Sr. Raúl Páez Páez y Sra. Anastasia Serralde Galicia, con todo el amor, cariño y comprensión, a quienes depositaron su confianza, su fe y sus esperanzas , y quienes no escatimaron esfuerzos y que con sufrimiento lograron darme la más valiosa de las fortunas “la educación”. Porque me han enseñado también, que las cosas solo se logran con mucha dedicación, esfuerzo y trabajo, “para ellos con mi más grande amor, admiración y respeto, dios los bendiga”.

A MIS HERMANOS

Elvia y Raúl porque aunque somos tan diferentes siempre han estado para escucharme, entenderme y apoyarme. A ustedes con quienes compartí los momentos más felices, por estar conmigo en los momentos difíciles y motivarme a salir adelante y porque siempre han crido en mi y depositando su confianza para salir adelante y nunca me dejaron solo “los quiero mucho. ”

A MIS CUÑADOS

RAUL Y JENHY: Por la amistad que nos mantiene unidos, por formar parte de nuestra familia, por sus consejos, por su cariño, por su comprensión y por su apoyo.

A MIS SOBRINOS

NAOMI, AMELLALLI, HECTOR Y THONANCIN: porque con su llegada han llenado mi vida de alegrías y con sus travesuras me han hecho reír, porque han logrado momentos felices en mi persona, y por todos esos momentos tan agradables que paso con ellos les deseo que dios este siempre con ustedes y los bendiga en todo momento y siempre guie su camino.

A MIS TIOS

Al Sr. Gerardo Ramírez y Sra. Irene Serralde, Al Sr. Roberto González y Sra. Rosa Serralde, al Sr. Horacio Serralde, y la Sra. Paula Serralde: no tengo palabras para agradecerles tanto apoyo que me han brindado a lo largo de todos estos años, por brindarme su cariño, por confiar en mí, por darme sus consejos, y enseñarme valores y principios que me han ayudado a ser un profesional, por eso y más doy gracias a dios por a verlos puesto en su camino.

A MIS ABUELOS

El Sr. Casimiro y la Sra. Magdalena porque siempre me recibieron con los brazos abiertos, por sus sabios consejos que me dieron, sus experiencias platicadas he logrado salir adelante, dios los bendiga.

A MIS PRIMOS

Por sus consejos y el apoyo moral que me brindaron durante este tiempo, y que me han ayudado a culminar una meta mas en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A MI ALMA TERRA MATER por recibirme y cobijarme durante mi estancia, por compartir y darme la oportunidad de cultivar mis conocimientos y poder realizar un sueño tan anhelado.

AL M.V.Z. Jesús Gaeta Covarrubias: por su valiosa colaboración, y por brindarme su gran apoyo y un valioso tiempo en el asesoramiento y supervisión del presente trabajo, así como también por su amistad incondicional que me ha ofrecido “GRACIAS”.

AL M.V.Z. Rodrigo I. Simón Alonso: por su colaboración como sinodal en este trabajo, por su sincera amistad y por compartir cada uno de sus conocimientos e inspirar a superarme en la vida, pero sobre todo por su espíritu positivo y consejos para ser grato con dios.

AL Dr. Fernando Ulises Ademe de León: Por su colaboración como sinodal en el presente trabajo.

AL M.V.Z. Cuauhtémoc Félix Zorrilla: Por su colaboración como sinodal en el presente trabajo.

A MIS AMIGOS

MARIO CHAVEZ por ser un gran amigo y hermano que no se me olvidaran los momentos tan gratos que pasamos juntos de nuestro andar en la vida.

MVZ LEANDRO E. VEGA por su valiosa amistad, por ser un gran amigo que me demostró su gran apoyo en todo momento para salir adelante.

ING. DAVID LUGO por su gran amistad que me ha demostrado en todo momento, por estar conmigo en momentos difíciles y por los gratos momentos que hemos compartido.

A ENRIQUE, AZALEA, BERNADO y todos aquellos con los que pase momentos tan agradables durante la carrera, gracias por brindarme su amistad y apoyo, por permitirme formar parte de su vida durante este tiempo.

A MIS ENTRENADORES DE FUTBOL AMERICANO Dionisio Ibarra, Roberto Valverde, Raúl Valverde, gracias por compartirme su conocimiento, he inspirarme a seguir superándome en la vida, por sus consejos, por sus experiencias y poder hacer de mi una persona de valores, pero sobre todo por brindarme su amistad.

Y A TODOS MIS COMPAÑEROS DE EQUIPO con los que algún día compartí un juego, con los que gocé y disfrute el sabor de la victoria y la derrota, gracias por su amistad, gracias por esos momentos que nunca olvidare.

Y GRACIAS a todas aquellas personas que confiaron en mí, por sus consejos y su apoyo moral para seguir adelante, evadiendo los obstáculos que se me presentaron y continuar así puliendo cada instante de mi vida. Gracias por su amistad.

RESUMEN

La influenza aviar (IA) es una enfermedad infecciosa que ataca principalmente a las aves. Debido a la rápida mutación de estos virus a formas altamente patógenas, el nivel de riesgo para la sanidad animal y la salud pública puede ser alto. Esta se encuentra distribuida ampliamente en todo el mundo, particularmente entre las aves silvestres ya que estas son los reservorios naturales.

Estos virus son objeto de estudio ya que debido a sus características antigénicas y patogénicas, tienen el potencial y la capacidad de cruzar la barrera entre especies, y aunque, aun no se conoce totalmente el factor que lo determina, las aves de corral domésticas, en particular los pollos y los pavos, son especialmente vulnerables a la I.A.

El conocimiento de las características de los virus I.A. es fundamental para comprender la variabilidad antigénica, de la patogenicidad, y el mecanismo que determina su capacidad para infectar, y producir enfermedad en varias especies. Ya que esta puede ser devastadora para la producción avícola y a la vez también se relaciona con las pandemias de influenza en humanos. Su importancia radica en el desarrollo y producción de vacunas más eficaces y seguras, así como sustancias antivirales de amplio espectro.

PALABRAS CLAVES: influenza aviar, transmisión, patogenicidad, distribución, prevención.

INDICE	Pág.
DEDICATORIAS.....	IV
AGRADECIMIENTOS.....	VI
RESUMEN.....	VIII
INDICE.....	IX
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES HISTORICOS.....	2
3. AGENTE ETIOLOGICO.....	3
3.1 Estructura del virus.....	5
3.2 Especies susceptibles.....	6
3.3 Nomenclatura viral.....	6
4. PATOGENICIDA.....	7
5. MUTACION GENTICA.....	9
5.1 Ciclo de replicación.....	10
6. CARACTERISTICAS VIRALES.....	11
7. MECANISMOS DE TRANSMISION.....	12
7.1 Distribucion geográfica.....	14
8. PERIODO DE INCUBACION.....	17
9. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	17
10. CURSO DE LA ENFERMDAD.....	18
11. LESIONES MACROSCOPICA.....	19
12. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	22
13. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.....	23
14. DIANOSTICO HISTOPATOLOGICO.....	24
15. TRATAMIENTO.....	25
16. PREVENION Y PRFILAXIS.....	26
16.1 Medidas a tomar ante un brote de I.A.....	26
16.2 Vacunas.....	27
17. IMPACTO DE LA I.A. SOBRE LA SALUD PUBLICA Y ASPECTOS ECONOMICOS.....	29
18. ADAPTACION EN EL HOMBRE.....	30
18.1 Factores de adaptación y transmisión en el ser humano.....	30
19. PERDIDAS ECONOMICAS.....	33
20. INFLUENZA AVIAR EN MEXICO.....	36
21. ESTRATEGIAS DE LA CAMPAÑA.....	39
21.1 Vigilancia epidemiológica.....	39

21.2 Vigilancia activa y pasiva.....	40
22.SITUCION DE LA CAMPAÑA.....	42
23.VACUNCION EN MEXICO.....	44
24.CONCLUSION.....	45
25.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	46

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS.

	Pág.
CUADROS	
Cuadro 1. Diferentes subtipos de influenza aviar.....	4
Cuadro 2. Recorrido de las distintas aves migratorias.....	15
Cuadro 3. Costos que causa la Influenza aviar.....	35
FIGURAS	
Figura 1. Representación esquemática de una partícula del virus de la gripe....	5
Fig.2 diagrama de la transmisión de la I.A. en diferentes especies.....	12
Figura. 3 Comportamiento de I.A. según la migración de las aves.....	16
Figura. 4 Migración de las aves en el año.....	16
Figura 5. Hemorragia extensa en la grasa de la superficie serosa de los órganos abdominales.....	20
Figura 6. Hemorragias en el músculo y grasa que rodea el corazón.....	20
Figura.7 Mapa de la republica donde se encuentra la I.A. y la fase de contingencia en que se ubica.....	43

1. INTRODUCCIÓN

La influenza Aviar (IA) es una enfermedad respiratoria aguda de origen viral de elevado potencial epidémico. Capaz de generar variaciones antigénicas de alta transmisibilidad por vía respiratoria, potenciada en ambientes cerrados, y por la existencia de un extenso reservorio animal. ⁶³

La IA es una enfermedad de alta morbilidad y una mortalidad significativa en los humanos y los animales domésticos. La evolución del virus es de gran importancia para las epidemias anuales ocasionales que lo animales y los humanos experimentan. ⁶⁰

2.- ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción de un padecimiento identificable como influenza la realizó Hipócrates en el año 492 A.C. Más tarde, durante la Edad Media, se describieron numerosos episodios relacionados con esta enfermedad.⁶² En América, la primera descripción de un problema respiratorio severo de este tipo se documentó en Texcoco, en 1552, y se le denominó “pestilencia catarral”.^{54,55}

No obstante, la primera epidemia reconocida ocurrió en 1580,⁵⁵ que los italianos describieron como la “influenza planetaria”, por la asociación que hicieron con una serie de fenómenos astrales observados antes del brote, de donde se derivó el nombre actual de influenza.³⁹

La influenza aviar fue documentada por primera vez en 1878 y su agente etiológico fue identificado en 1955. Es producida por el virus de influenza A. Desde el siglo pasado se han identificado más de 20 brotes (epizootias) de influenza aviar en el mundo los que han sido producidos principalmente por los subtipo de hemaglutinina H5, H7, H9 y de neuraminidasa NI, N2, N3, N7 y N9. Según su virulencia los virus de influenza aviar se clasifican como de alta patogenicidad (H5, H7, H9) causando enfermedad grave entre las aves, especialmente en las aves de corral, o de baja patogenicidad la cual puede pasar desapercibida.⁴⁴

Los virus de influenza A se describieron por primera vez en 1933; afectan a animales y al hombre; y son factor causal de epidemias y pandemias.⁶²

3.- AGENTE ETIOLOGICO.

Los virus de la influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y se distribuyen en tres géneros: Influenzavirus *A*, Influenzavirus *B* e Influenzavirus *C*, que corresponden a los virus de influenza tipo A, B y C, respectivamente, que aún utilizan algunos autores.³²

Los ortomixovirus son relativamente grandes (80-120nm), pleomórficos (esféricos, ovoideos y hasta alargados filamentosos). (Figura 1) Los virus de la IA constan de una cápside o envoltura membranosa cuyas glicoproteínas mayoritarias son la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa o sialidasa (NA). La cápside envuelve varias moléculas de RNA monocatenario y de polaridad negativa. Dependiendo de la composición típica de estas glicoproteínas superficiales se han establecido 16 subtipos diferentes de hemaglutinina (H1 a H16) y nueve de neuraminidasa (N1 a N9). Las combinaciones posibles de estos subtipos de glicoproteínas dan lugar a 144 subtipos serológicos distintos. (Cuadro 1) Aunque no todos los subtipos se encuentren en las aves, es en ellas donde se han observado mayor número de combinaciones.¹ Hasta ahora una lista recabada enumera 4,200 virus de influenza aislados a partir de aves migratorias, 175 de pato, 470 de pavo y 57 de pollo.^{4,}
23,61

SUPTIPO	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
HA/NA									
HA1	H1N1	H1N2	H1N3	H1N4	H1N5	H1N6	H1N7	H1N8	H1N9
HA2	H2N1	H2N2	H2N3	H2N4	H2N5	H2N6	H2N7	H2N8	H2N9
HA3	H3N1	H3N2	H3N3	H3N4	H3N5	H3N6	H3N7	H3N8	H3N9
HA4	H4N1	H4N2	H4N3	H4N4	H4N5	H4N6	H4N7	H4N8	H4N9
HA5	H5N1	H5N2	H5N3	H5N4	H5N5	H5N6	H5N7	H5N8	H5N9
HA6	H6N1	H6N2	H6N3	H6N4	H6N5	H6N6	H6N7	H6N8	H6N9
HA7	H7N1	H7N2	H7N3	H7N4	H7N5	H7N6	H7N7	H7N8	H7N9
HA8	H8N1	H8N2	H8N3	H8N4	H8N5	H8N6	H8N7	H7N8	H8N9
HA9	H9N1	H9N2	H9N3	H9N4	H9N5	H9N6	H9N7	H9N8	H9N9
HA10	H10N1	H10N2	H10N3	H10N4	H10N5	H10N6	H10N7	10N8	H10N9
HA11	H11N1	H11N2	H11N3	H11N4	H11N5	H11N6	H11N7	H11N8	H11N9
HA12	H12N1	H12N2	H12N3	H12N4	H12N5	H12N6	H12N7	H12N8	H12N9
HA13	H13N1	H13N2	H13N3	H13N4	H13N5	H13N6	H13N7	H13N8	H13N9
HA14	H14N1	H14N2	H14N3	H14N4	H14N5	H14N6	H14N7	H14N8	H14N9
HA15	H15N1	H15N2	H15N3	H15N4	H15N5	H15N6	H15N7	H15N8	H15N9
HA16	H16N1	H16N2	H16N3	H16N4	H16N5	H16N6	H16N7	H16N8	H16N9

Cuadro 1. Diferentes subtipos de influenza aviar

3.1 Estructura del virus

virus Influenza A

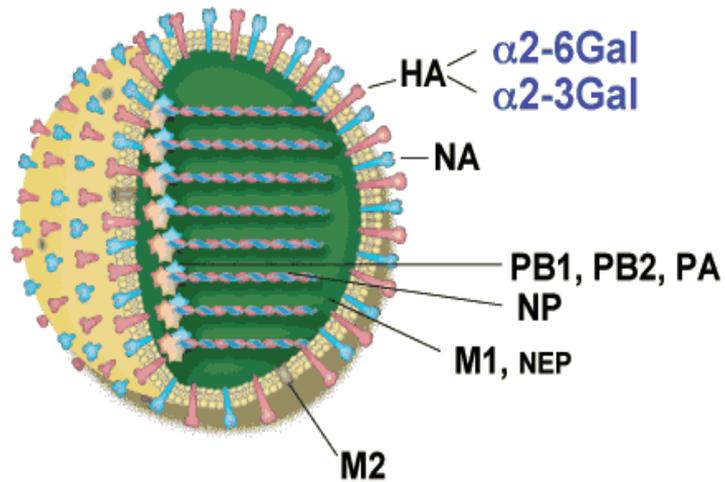


Figura 1. Representación esquemática de una partícula del virus de la gripe.

Se representa la membrana viral (amarillo) con las glicoproteínas mayoritarias (hemaglutinina—HA— y neuraminidasa —NA—) y la proteína M2. La capa de proteína M1 se representa en azul claro, con las proteína NS2 (NEP) asociada.

En el interior se representan 8 ribonucleoproteínas con la nucleoproteína (NP) y las subunidades de la polimerasa (PB1, PB2 y PA).

3.2 Especies susceptibles

El virus influenza tipo A puede afectar a muchas especies, entre otros caballos, ballenas, focas, cerdos y humanos. Las aves acuáticas representan el mayor reservorio para este virus y juegan un rol preponderante en la cadena de transmisión de éste, con diseminación a otras aves y animales acuáticos. En las aves silvestres, influenza tipo A suele producir una infección leve o asintomática y sólo ocasionalmente produce enfermedad con alta mortalidad especialmente cuando compromete a las aves de corral.¹⁶

3.3 Nomenclatura Viral

La denominación internacional de los virus de influenza se debe a un antígeno nuclear específico que los clasifica como tipo A, B o C, el tipo B o C solo ha sido encontrado en el hombre mientras que el tipo A se ha aislado de aves, hombre, cerdo, caballo y en otros mamíferos; y este debe indicar: a) el género (tipo) del virus; b) la especie animal (en inglés) de la que se aisló – excepto cuando procede de humanos–; c) el lugar del aislamiento; d) el número de caso del laboratorio; e) el año del aislamiento; y f) el subtipo de HA y NA del virus entre paréntesis.⁶⁴

A/Chickent/Querétaro/26654/H5N2/94

Hasta la fecha, los virus más virulentos de la gripe tipo A, que producen una enfermedad clínica aguda en los pollos y pavos, solamente se han asociado con los subtipos H5 y H7, con la excepción del subtipo H10 que podrían también cumplir la definición de GAMV (gripe aviar muy virulenta). Muchos virus del subtipo H5 y H7 aislados a partir de aves han sido poco virulentos en las aves de corral.²

4. PATOGENICIDAD

La I.A. también es conocida como gripe aviar, es una enfermedad infecciosa de las aves que puede cursar desde una forma asintomática, hasta la forma clínica severa con mortalidad elevada, lo cual está en dependencia de la patogenicidad del virus y la susceptibilidad de las aves afectadas.³¹

Se ha demostrado que las aves silvestres migratorias son habitualmente portadoras de los virus sin mostrar síntomas, por lo que se consideran el principal reservorio en la naturaleza.⁶³

Los virus de influenza aviar (VIA) exhiben una gran multiplicidad antigénica y capacidad de mutación, así como un amplio espectro de virulencia. Los virus de la influenza aislados de pájaros pertenecen, sin excepción, al tipo A y contienen todos los subtipos hasta ahora conocidos en las más variadas combinaciones.⁵³

Los subtipos que afectan a las aves son específicos de éstas y las infecciones en las aves domésticas, incluidos pavos, pollos, gallinas de Guinea, perdices, codornices, faisanes, gansos y patos varían desde infecciones respiratorias leves y subclínicas, hasta la presentación aguda y generalizada con severa disminución de la producción y la muerte de parvadas enteras. Se pueden presentar como virus de baja patogenicidad y después por mutación en su hemaglutinina, se transforman en virus de alta patogenicidad.^{13, 14}

En algunos casos, la enfermedad se presenta con pocos de estos síntomas o bien en forma fulminante, matando a las aves, sin que se observen signos previos. Las tasas de morbilidad y mortalidad también son muy variables. Lo que más frecuentemente se observa es una alta morbilidad y baja mortalidad; sin embargo, en el caso de virus altamente patógenos, la morbilidad y la mortalidad pueden alcanzar al 100%.¹²

La patogenicidad del VIA se clasifica de acuerdo a la mortalidad de pollos inoculados de 4 a 8 semanas de edad en:

- No patógenos 0% mortalidad
- Baja patogenicidad 1 a 74% mortalidad
- Altamente patógeno 75% o más mortalidad

Clínicamente se basa la patogenicidad en los signos y su severidad.¹³

Las propiedades patogénicas se resumen en cuatro puntos:

El virus patogénico debe poseer una hemaglutinina que sea adherible en un amplio rango de células.

No hay un gen específico que sea responsable de la patogenicidad.

Es imposible establecer una regla para la combinación de los diferentes genes indicativos de patogenicidad de todos los virus de Influenza.

En cada recombinación de las distintas variedades de virus, otra composición de genoma óptima puede conducir a una pérdida de patogenicidad dependiendo de las variedades parentales empleadas.²³

5. MUTACION GENETICA VIRAL

Los diferentes subtipos de virus influenza se originan por los cambios en los antígenos de superficie Ha y/o Na. Estas variaciones antigénicas ocurren por recombinaciones genéticas o por mutaciones, los fenómenos frecuentes en estos virus son debido a la fragmentación del ARN y a la baja fidelidad de la replicación viral.²⁴

Los virus de influenza evolucionan de forma constante por la acumulación de mutaciones en cada uno de sus ocho segmentos de RNA, lo que da lugar a la aparición de nuevas variantes antigénicas de manera regular que pueden causar epidemias de impacto global.²⁰

Las aves domésticas se consideran especies aberrantes, lo que origina mutaciones en los virus como un mecanismo de adaptación al hospedero y a las condiciones del ambiente, lo cual se conoce como presión selectiva o evolución obligada para una óptima replicación y transmisión en la nueva especie.^{51, 59}

La aparición de nuevos virus que se transmiten de especies animales domésticas a humanos, y para los cuales no existe inmunidad, también podría originar pandemias con resultados catastróficos.^{25, 62}

Aunque el virus de influenza aviar no es fácilmente transmisible entre los hombres y viceversa. Los cerdos, son un reservorio importante, ya que este es la excepción pues tienen receptores tanto para virus de influenza aviar como de influenza humana además de influenza porcina. Esto los transforma en sujetos importantes en la generación de nuevos subtipos al tener la potencialidad de co-existir en ellos virus de distintas especies.⁸

5.1 Ciclo de replicación viral

Los virus de influenza se adhieren a los residuos de ácido sialico en la superficie de la célula. Una vez adheridos, ingresan mediante endocitosis mediada por receptores y se forma un endosoma donde el PH ácido favorece el desnudamiento de los genes virales. A continuación la envoltura viral se fusiona con la membrana del endosoma mediada por la proteína HA del virus; Ello permite la salida al citosol de los segmentos genómicos, que transitan hasta llegar al núcleo, en donde se lleva a cabo la transcripción que genera tanto RNA mensajero (RNAm) como la replicación de los RNA virales (RNAv). Los RNAm se transportan en el citoplasma para unirse a los ribosomas e iniciar la síntesis de las proteínas virales necesarias para la transcripción y producción de las proteínas integrales de membrana, las cuales se procesan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para finalmente expresarse en la membrana celular. Los segmentos de genoma se ubican en la membrana celular y se inicia el proceso de gemación, tras el cual los viriones se liberan de la célula infectada.²²

6. CARACTERITICAS VIRALES

No obstante, se destruye fácilmente por el calor (15 minutos a 65° C) y su termorresistencia disminuye mucho en medios ácidos (PH). Los productos químicos ayudan a inactivarlos por sus agentes oxidantes, dodecil sulfato de sodio, disolventes de lípidos, β -propiolactona, y los desinfectantes como la formalina y compuestos de yodo. Al igual que sucede en el control y erradicación de otras infecciones animales, para romper el ciclo de la infección es muy importante separar las aves susceptibles de las infectadas y potencialmente enfermas.¹⁴

7. MECANISMOS DE TRANSMISION

El carácter zoonótico de la I.A. se puso de manifiesto en la segunda mitad del siglo XX a medida que se avanzaba y se profundizaba en el conocimiento de la biología molecular y de la genética del virus responsable y de otros afines.⁵⁸

En la profilaxis de esta enfermedad se señalan que la principal fuente y reservorio de virus son las aves enfermas (figura. 2) Se ha demostrado que las personas sirven de vectores animados que llevan los virus de las explotaciones infectadas a los animales sensibles. Los fómites también contribuyen al contagio. Algunas aves silvestres, especialmente las anátidas, constituyen un peligro constante debido a sus altas tasas de infecciones asintomáticas.⁶²

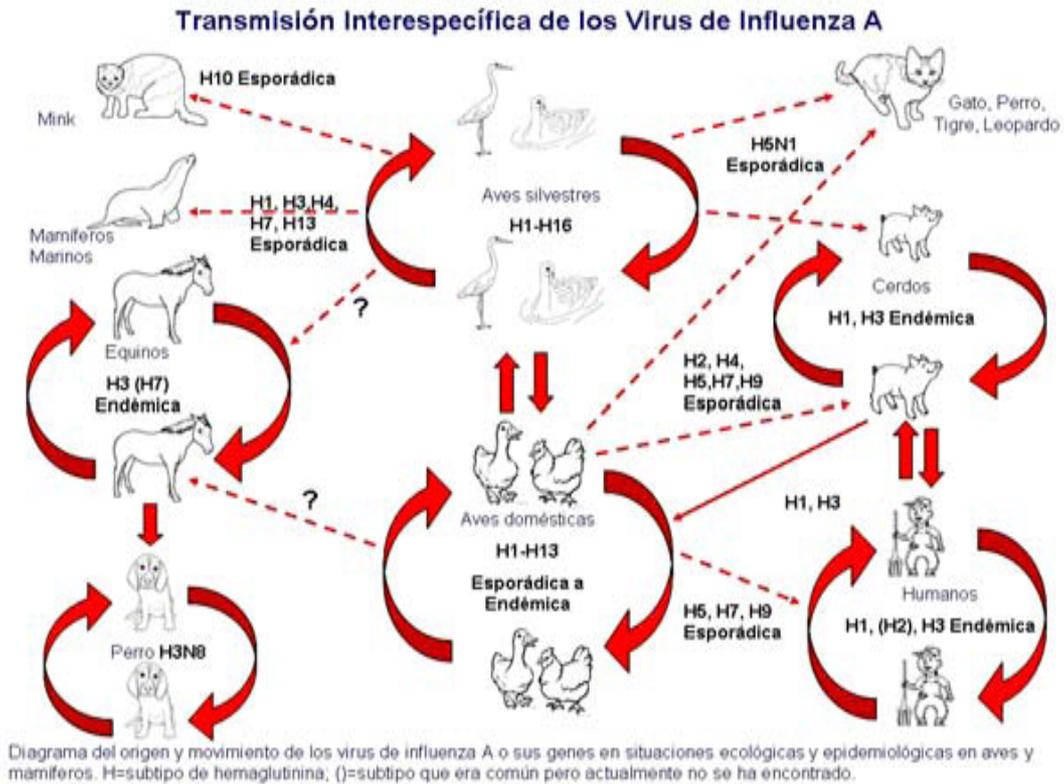


Figura.2 diagrama de la transmisión de la I.A. en diferentes especies.

La transmisión del virus se ve favorecida por dos circunstancias: el contacto entre aves domésticas y silvestres o entre especies silvestres. Se trata de una enfermedad que puede ocasionar daños severos en la avicultura y producir cifras altas de mortalidad muy rápidamente, pero además es una enfermedad zoonótica, es decir, transmisible desde las aves al ser humano.⁴⁰

Los virus que se eliminan en el material contaminado como exudados nasales, plumas, cadáveres de aves muertas y heces frescas que contaminan el suelo y agua de los lagos o canales, en donde las aves domésticas, o en especial aquellas que se crían en espacios abiertos, buscan alimento y consumen agua, lo que constituye una eficiente ruta de transmisión.^{51,55}

La fuente de contaminación de la mayoría de los brotes de las gallinas no se ha podido establecerse con certeza. La transmisión vertical no puede descartarse, dado que se han detectado huevos con virus activos y cuyos pollitos, en caso de llegar a término, serían portadores del virus y contagiarían a otros, contaminando también al material que esta en contacto con ellos.⁵⁵ Las pruebas experimentales realizadas indican que el contagio requiere un contacto prolongado y continuo con las aves enfermas.^{34, 59}

El hombre desempeña un papel importante como transmisor directo o indirecto del virus, ya sea por transporte mecánico a través de la ropa, calzado, utensilios de limpieza, visitantes, y equipos o vehículos contaminados, o bien por el contrabando de aves silvestres, de ornato de pelea y comerciales o por el comercio ilegal de aves.³⁰

Puesto que patos, pavos y posiblemente otras especies pueden albergar los virus mucho tiempo, debe evitarse la introducción de aves que hayan sobrevivido a la IA y por la misma razón se impedirá que las que no la han padecido se ubiquen en granjas cuya población haya resistido a brotes, generalmente de baja patogenicidad.³⁴

7.1 Distribución geográfica

Los virus A de influenza no patógena o ligeramente patógena están presentes en todo el mundo. Se ha demostrado que las aves silvestres son habitualmente portadoras de los virus sin mostrar síntomas, por lo que se consideran el principal reservorio en la naturaleza.^{56, 62}

A partir de estas aves los virus de baja patogenicidad pueden transmitirse a las aves domésticas y algunos (H5 y H7) pueden mutar y convertirse en virus de alta patogenicidad causando la Influenza aviar de Alta Patogenicidad (IAAP) y dando lugar a epidemias entre las aves de corral con una elevada mortalidad.^{27, 38}

Las aves silvestres acuáticas migratorias, tanto de lagos como costeras, son los reservorios naturales de toda la constelación genética de los virus de influenza, en particular las especies de los órdenes *Anseriforme* (como patos, por ejemplo), *Passeriforme* (por ejemplo, gansos), ambas aves silvestres migratorias de lagos, y las del orden *Charadriiforme* (gaviotas y golondrinas marinas, entre otras), que son aves acuáticas migratorias de las costas. Cuadro 2^{11, 12}

ejemplos de las distancias unidireccionales de la migración			
Especie	Kilómetros	Rango en Verano	Rango en Invierno
<i>Vireo atricapilla</i>	640-2,000	Oklahoma, Texas	w México
<i>Vermivora luciae</i>	800-2,400	sw U.S.	w México
<i>Passerina ciris</i>	480-4,800	s y se U.S.	México a Panamá, West Indies
<i>Parula americana</i>	480-4,800	se Canadá, e U.S.	Florida, West Indies, México a Nicaragua
<i>Hylocichla mustelina</i>	960-6,000	se Canadá, e U.S.	México a Panamá
<i>Piranga olivácea</i>	1,000-7,000	se Canadá, e U.S.	nw South América
<i>Dendroica cerúlea</i>	3,500-7,200	se Canadá, e U.S.	nw South América
<i>Dendroica striata</i>	4,000-8,000	Alaska, Canadá, New England	n South América
<i>Progne subis</i>	950-9,600	s Canadá, U.S., México	Brasil, Bolivia a n Argentina
<i>Petrochelidon pyrrhonata</i>	2,000-11,000	Alaska, Canadá, U.S., n México	s Brasil, Bolivia a c Argentina
<i>Chordeiles minor</i>	4,000-11,000	la mayoría de Canadá y U.S.	Colombia a c Argentina
<i>Dolichonyx oryzivorus</i>	8,000-11,000	s Canada, n U.S.	s Brasil a n Argentina
<i>Buteo swainsoni</i>	6,000-12,000	sw Canada, w U.S.	s Brasil a c Argentina
<i>Tringa flavipes</i>	2,400-15,000	Alaska, n Canadá	s U.S., West Indies, South America
<i>Calidris canutus</i>	2,500-16,000	n Canadá	costas de c U.S. a extremidad meridional de América del sur

Abreviaciones:
n=norte e=este c=central se=suroriental
s=sur w=oeste nw=noroeste sw=suroeste

Cuadro 2. Recorrido de las distintas aves migratorias

El análisis filogenético del mismo subtipo de virus encontrados en aves migratorias muestra linajes diferentes entre aquellos que circulan en Europa y Asia y los del continente Americano, lo que pone en evidencia que las migraciones longitudinales son más importantes que las migraciones intercontinentales en la difusión global de los virus. Figura 3 y figura 4 ^{1, 25, 33}

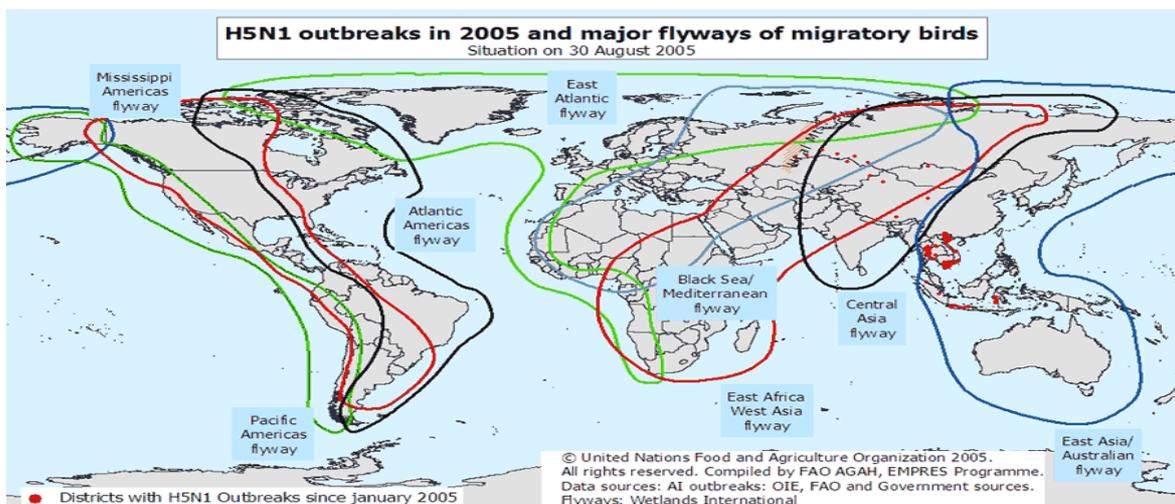


Figura. 3 Comportamiento de I.A. según la migración de las aves

MIGRACIÓN ANUAL

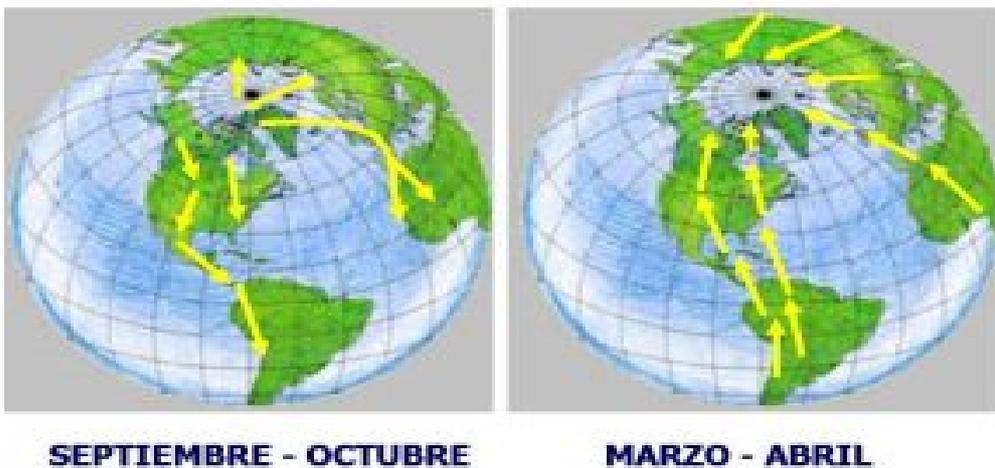


Figura. 4 Migración de las aves en el año

8. EL PERIODO DE INCUBACION

El período de incubación de la Influenza Aviar Altamente Patógena es de 3 a 5 días. Los signos y son muy variables.

9. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD

Las aves enfermas pueden reflejar alteraciones en el sistema respiratorio, digestivo, reproductor y nervioso. Los signos más frecuentes son: disminución de la actividad locomotora, reducción del consumo de alimentos (anorexia), emaciación, problemas respiratorios que incluyen tos, estornudo, estertores, plumaje erizado, lagrimeo, ojos mortecinos y semicerrados, inflamación sinusal, edema de la cabeza y cara, cresta y barbillas cianóticas y, en ocasiones, necróticas, desórdenes nerviosos, diarrea, y en gallinas, disminución de la postura.³²

10. CURSO DE LA ENFERMEDAD

Como ya se ha indicado, a veces el curso de la I.A. es tan rápido que las aves mueren sin mostrar signos ni lesión alguna. En las aves silvestres la enfermedad es generalmente inaparente y asintomática. Se ha visto que virus antigénicamente iguales producen en una especie animal una enfermedad muy letal, mientras en otra sólo causan formas inaparentes. ^{14,16}

Estos signos clínicos de la enfermedad también pueden estar sujetos a:

- 1.- Características biológicas del virus. (Patogenicidad)
- 2.- Infecciones secundarias
- 3.- Estrés ambiental
- 4.- Edad y sexo de las aves ^{17,19}

11. LESIONES MACROSCOPICAS.

Las lesiones pueden ser muy variadas, desde la enfermedad híper aguda con ausencia casi total de signos o lesiones, pero altamente mortal, hasta las epizootias caracterizadas por una enfermedad leve con baja mortalidad.

- Congestión grave de la musculatura.
- Deshidratación.
- Edema subcutáneo de la cabeza y del cuello.
- Secreciones nasal y oral.
- Congestión grave de la conjuntiva, a veces con petequias.
- Exudación mucosa excesiva en el lumen de la tráquea o traqueítis hemorrágica grave.
- Petequias en el interior del esternón, en la grasa serosa y abdominal, en las superficies serosas y en la cavidad corporal. Figura 5
- Congestión renal severa, a veces con depósitos de urato en los túbulos renales.
- Hemorragias y degeneración de los ovarios y exudación en el oviducto.
- Hemorragias en la superficie de la mucosa del proventrículo, particularmente en la unión con la molleja. Figura 6
- Hemorragias y erosiones de la mucosa de la molleja.
- Focos hemorrágicos en los tejidos linfoides de la mucosa intestinal.

En los pavos: Las lesiones son similares a las de las gallinas, pero pueden ser menos marcadas. Los patos infectados por HPAI y que excretan el virus pueden no presentar ningún signo clínico ni lesión.³



Figura 5. Hemorragia extensa en la grasa de la superficie serosa de los órganos abdominales.



Figura 6. Hemorragias en el músculo y grasa que rodea el corazón

Como se ha expuesto, en los cuadros híperagudos de muerte rápida son mínimas (deshidratación y a veces congestión de vísceras y músculos), en los de curso agudo y subagudo se observan petequias y hemorragias, especialmente en laringe, corazón, grasa epicárdica y serosa subesternal. A veces se observa también edema cefálico subcutáneo, esplenomegalia, con focos necróticos amarillos o grises. ³⁸

En hígado, bazo, riñones y pulmones de las gallinas se observan focos amarillo-grisáceos y en los sacos aéreos exudados grisáceos que suelen estar inflamados, en los casos graves, se extienden por el peritoneo y el oviducto. También se aprecia en ocasiones pericarditis fibrinosa. ⁶⁵

12. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial ya que algunas enfermedades por la similitud de los cuadros se podrían confundirse con la influenza aviar, este es el caso, de la laringotraqueitis infecciosas, enfermedad de Newcastle, bronquitis infecciosa, Coriza, Colibacilosis, Síndrome de Cabeza Hinchada, mycoplasmosis, peste de los patos y otras. Además, algunas menos graves comparten con la IA la inflamación cianótica de crestas y barbillas, como sucede con ciertas celulitis bacterianas, cólera agudo, etc. De otra parte, el cólera aviar y otras patologías de carácter septicémico cursan, así mismo, con petequias en los órganos internos y ocasionalmente en la musculatura, con esplenomegalia y focos necróticos renales de color gris o amarillento, la contaminación por polvo, exceso de amoníaco y reacciones post-vacúnales. ^{8, 35}

13. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Se ha sugerido que, de acuerdo con los signos ya descritos y teniendo presentes las lesiones podría establecerse un buen diagnóstico de la IA. Sin embargo, dadas las variaciones observadas en las distintas especies aviares susceptibles y en sus formas de presentación y gravedad de las lesiones (mínimas en los cuadros hiperagudos y poco demostrativos en los subagudos), no queda más remedio, para conseguir un buen diagnóstico, que acudir a las pruebas de laboratorio. El virus de IA puede aislarse de muestras de sueros, tejidos (tráquea, pulmón, bazo, cloaca cerebro), hisopados traqueales o cloacales o muestras de materia fecal.

Desde hace algunos años se dispone de técnicas de diagnóstico basadas en la determinación de la transcriptasa inversa y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se realiza con muestras de tracto respiratorio. También suele emplearse la técnica de inmunofluorescencia directa con un *pool* de anticuerpos monoclonales para descartar rápidamente la infección por virus del subtipo H5.⁶⁵

Técnicas moleculares (r-PCR o reacción en cadena de la polimerasa inversa): métodos rutinarios de diagnóstico precoz. Permiten detectar con bastante fiabilidad la presencia del virus en cantidades mínimas a partir de exudados, con varios días de antelación al diagnóstico definitivo por aislamiento.

Diagnóstico de aislamiento e identificación del virus: necesario para un diagnóstico definitivo. Cultivo en embrión de pollo (huevos de gallina embrionados de 9- 11 días de edad) a partir de muestras de tráquea y cloaca (o heces) de aves vivas, o de distintos órganos y heces de aves muertas.

También han sido desarrolladas pruebas de **ELISA** que se encuentran disponibles comercialmente. Una vez que la influenza es detectada por **inmunodifusión o ELISA** se pueden determinar los subtipos por medio de **inhibición de la hemoaglutinación (IH) e inhibición de la neuraminidasa (IN)**.

Detección de anticuerpos: a partir de muestras sanguíneas. No tienen valor diagnóstico, ya que únicamente indican que el animal ha tenido contacto con el virus y su organismo ha reaccionado frente al agente.²⁷

14. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

Las lesiones en sistema respiratorio son inflamación incremento de células mucosas con infiltración linfocitaria perivascular acompañados de hiperplasia de tejido linfoide, en encéfalo se aprecia infiltración linfocitaria de posible origen viral.⁴

15. TRATAMIENTO

Actualmente no hay tratamiento específico alguno que pueda recomendarse para luchar con éxito contra las infecciones producidas en las aves por el virus de la IA.

En caso de que se determinara que el brote es de baja patogenicidad y no es necesario sacrificar a la parvada sino seguir un programa de control y erradicación en base a un programa de vacunación se recomendaría dar tratamiento a las aves afectadas.

No existe un tratamiento específico para IA y aunque experimentalmente en pavos se ha reducido la infección con hidrocloreto de amantidina, es necesario realizar un tratamiento sintomático (expectorantes) y antibióticos de amplio espectro para evitar afecciones secundarias.²³

16. PREVENCIÓN Y PROFILAXIS.

Como se deduce de todo lo expuesto, no hay un solo procedimiento que asegure la prevención y el control de las infecciones por virus de la influenza. Recuérdese que, además de muy contagioso, es muy resistente a las temperaturas bajas, en condiciones ambientales, sobre todo en heces, exudados, estiércol y tejidos animales.^{32,45}

Ya que no hay tratamiento barato y efectivo alguno contra la IA, se recomienda implantar en las granjas medidas muy estrictas de bioseguridad, como:

1. Evitar por todos los medios posibles el contacto de las aves de granja con las silvestres.
- 2 Limitar cuanto sea posible los desplazamientos entre granjas de personas, animales y vehículos.
- 3 Mantener en todo momento en las explotaciones avícolas medidas óptimas de limpieza y desinfección.
- 4 Someter a cuarentena, bajo cualquier circunstancia, a las aves de reposición.
- 5 Emplear para la incubación huevos procedentes de granjas y zonas geográficas libres de influenza aviar.⁴⁶

16.1 Medidas a tomar ante un brote de influenza aviar

Si a pesar de toda la medida higiénica sanitarias y de bioseguridad apareciese un brote de alta patogenicidad se tomarían las siguientes medidas:

* dar aviso inmediato a las autoridades correspondientes ante cualquier sospecha de IA

Quienes de resultar positivo a la sospecha determinarían seguramente:

- Sacrificar todas las aves de la explotación e incinerar los cadáveres.
- Realizar una limpieza general a fondo, seguida de una buena desinfección de locales, dependencias y utillaje de la granja.
- Practicar durante varias semanas el vacío sanitario antes de repoblar la granja con aves libres de virus de la IA. ⁴⁶

16.2 Vacunas.

Aunque desde mediados del siglo XX se han propuesto y elaborado diversos tipos de vacunas contra la IA, los resultados conseguidos han sido decepcionantes; incluso cuando se emplearon vacunas inactivadas preparadas con el virus causante del brote, los resultados fueron desilusionantes.

En la actualidad y como se señala, la gran capacidad del virus de la IA (como la de otros virus RNA) de generar pequeñas variaciones genéticas, se traduce, a veces, en importantes variaciones antigénicas en sitios clave de la hemaglutinina vírica. Esta glicoproteína es fundamental para producir una vacuna eficaz; son precisamente los anticuerpos neutralizantes inducidos frente a ella los que constituyen el principal mecanismo de protección contra la IA. ^{21,47}

Se han utilizado vacunas con virus inactivado con betapropiolactona para proporcionar anticuerpos maternos a pollitos recién nacidos, así mismo una vacuna simultánea a virus muerto y virus vivo con buena protección, vacunación realizada a partir de aislamientos en pavo para protección del pollo. Vacunación con virus muerto emulsionado que confiere buena protección siempre y cuando alcance títulos serológicos por HI mínimos de 80 a los 21 días post-vacunación. ^{6, 17, 23}

En un estudio realizado de Memphis, Tennessee, E.U.A. se logró estandarizar los niveles protectivos mediante vacunas emulsionadas con 0.4 microgramos de hemaglutinina por dosis, lo que permitiría aparte de proteger al ave contra los signos clínicos impediría a las afectadas eliminar el virus y afectar otras aves, en este estudio también se concluyó que de los 6 laboratorios aprobados para la comercialización de la vacuna solo una de ellas fue efectiva para brindar protección y eliminación del virus y el resto no. ¹⁹

17. IMPACTO DE LA IA SOBRE LA SALUD PUBLICA Y ASPECTOS ECONOMICOS

Los virus de IA son importantes no solo porque producen pérdidas económicas en la avicultura, El motivo de la relevancia que adquiere la gripe aviar en los últimos 7 años radica en la millonaria pérdida que ha sufrido la industria aviaria, y en el riesgo de salud pública que conlleva la afectación de humanos por el mismo virus aviar, sumado a las dificultades de lograr una vacuna y a la gran mortalidad que provoca la enfermedad.³⁷

La importancia para la salud pública de los virus causantes de la influenza aviar preocupa desde hace varias décadas, al descubrirse que poseen antígenos en su superficie (hemaglutinina y neuraminidasa o sialidasa) que son muy parecidos, por no decir idénticos, a la de los virus causantes de la gripe humana y de las influencias o gripes de porcinos y equinos.⁵⁸

La Influenza es una enfermedad respiratoria que afecta a la humanidad desde tiempos remotos. Es producida por virus influenza A, B y C siendo el virus de influenza A. El más importante dada su capacidad de variar en su estructura y causar brotes epidémicos periódicos o pandemias. Esta enfermedad es muy común que se presenta en forma estacional. Ocasionalmente ocurren pandemias las que se generan cuando aparece un nuevo subtipo de virus influenza A en la humanidad producto de la recombinación de genomas de virus de influenza humano con virus de influenza de otras especies.^{9, 42}

18. ADAPTACION EN EL HOMBRE

Toda la constelación de los virus de influenza es de origen animal y se ubican en las aves acuáticas, de las cuales es factible que se transmitan a otras aves o a otros animales domésticos, y, a través de un proceso de selección y adaptación, pueden adquirir la capacidad de infectar a otras especies animales, incluido el hombre. Este proceso puede suceder en cualquier momento y es más probable si los virus tienen una amplia distribución, por lo cual se debe tener disponibilidad inmediata de los recursos para enfrentar esta contingencia.⁵⁷

En los últimos años la humanidad se encuentra en riesgo de sufrir una nueva pandemia dada la existencia de la más grande epizootia por influenza A, subtipo H5N1 en aves que se extiende desde el Sudeste Asiático a Europa Oriental, Occidental y África. Donde se han documentado casos esporádicos en humanos por contacto cercano con aves infectadas.⁵⁰

18.1 Factores de adaptación y transmisión en el ser humano

Es importante considerar por lo menos dos factores que facilitarían la aparición de una epidemia: la patogenicidad del virus, que está relacionada con su capacidad de infección, replicación y de causar enfermedad, y la transmisibilidad, que le permite al virus diseminarse de una persona a otra; al parecer la transmisibilidad no está ocurriendo eficientemente con el virus H5N1.^{17, 29}

La situación que ahora prevalece en el mundo debe considerarse como una alerta para preparar las acciones de intervención en caso de la ocurrencia de brotes en

humanos en cualquier región del planeta, por lo cual es necesario fortalecer la vigilancia epidemiológica principalmente en las aves domésticas y silvestres, así como en personas con cuadros respiratorios.³⁰

La transmisión en humanos ha sido ocasional registrándose casos en 15 países, Tailandia, Vietnam, Camboya, China, Indonesia, Laos, Myanmar, Turquía, Egipto, Nigeria, Pakistán, Irak, Djibouti, Azerbaijón y Bangladesh. Durante el curso de esta epizootia, que es la más larga que se haya registrado a la fecha, se han producido 385 casos con 243 muertes lo que representa una letalidad del 63%.⁴⁰

En la mayoría de ellos la transmisión ha sido por contacto directo con aves enfermas. Sin embargo, se han documentado casos de transmisión persona-persona del virus H5N1. Estos casos de transmisión persona a persona han ocurrido en forma aislada en Tailandia, Indonesia y China siendo aún el contacto con aves enfermas el principal mecanismo de contagio.⁴⁷

Los casos que han afectado principalmente a población joven con una edad variada, siendo el 90% menor de 40 años. La mortalidad se ha concentrado en los niños entre los 10 y 19 años. La influenza aviar en humanos se caracteriza por tener un corto período de incubación, generalmente entre 2 a 7 días aunque ocasionalmente hasta 9 días¹⁰. La forma de presentación más frecuente es la neumonía que progresa rápidamente hacia un síndrome de distress respiratorio.

Los síntomas de la gripe aviar en los humanos han variado desde los síntomas típicos de la gripe (fiebre alta, tos, dolor de garganta y dolor muscular) hasta infecciones oculares, neumonía, enfermedades respiratorias severas (como dificultades respiratorias agudas) y otras complicaciones severas que pueden

amenazar la vida. Los síntomas de la gripe aviar pueden depender del tipo de virus que cause la infección⁷

Para muchos expertos de salubridad, la posibilidad de que un brote global de gripe aviar se propague por todo el planeta y mate entre 2 y 7 millones de personas es "inevitable" y "bastante real". Pero según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más allá las cuantiosas fatalidades, la economía mundial estaría también entre las víctimas más afectadas por la enfermedad.⁴¹

Hay una serie de recomendaciones que cualquier persona puede hacer, que ayudan a contener la diseminación de la enfermedad:

Los trabajadores que participan en el sacrificio selectivo de aves de corral deben protegerse debidamente contra la infección empleando ropa y equipo adecuados. Estos trabajadores deben recibir asimismo medicamentos antivirales como medida profiláctica.⁴¹

Los consumidores deben asegurarse de que todos los alimentos de aves de corral, incluyendo los huevos, estén bien cocidos ya que los virus de influenza se destruyen con el calor.

Lavado de las manos antes y después de tocarse la boca, ojos o nariz; no toser o estornudar directamente en sus manos, sino sobre el brazo o en una servilleta sanitaria; evitar compartir en grandes grupos cuando sea alta la prevalencia de la influenza, si estuviese enfermo permanecer en casa lejos del trabajo o la escuela.⁴⁵

La Organización Mundial de la Salud no ha emitido ninguna recomendación para restringir los viajes a los países afectados. Si usted viaja a alguno de ellos, evite el contacto con aves vivas en mercados, clínicas veterinarias u otros sitios en donde se comercie con aves.⁴¹

19. PERDIDAS ECONOMICAS

Los virus de IA causan pérdidas no solo porque producen pérdidas económicas considerables en la avicultura doméstica, sino porque originan brotes de influenza en humanos y otros mamíferos ya sea por transmisión directa a estos animales o por contribuir con sus genes a la generación de virus que afectan a estas especies.³¹ El costo por erradicar el virus de IA H5N1 altamente patógena que ocasiono un brote en 1983 – 1984 (que destruyó cerca de 17 millones de aves) se aproxima a 61 millones de dólares estadounidenses.⁷

El Banco Mundial está emprendiendo un estudio más exhaustivo sobre los impactos económicos, haciendo énfasis en el posible efecto en las diferentes regiones y economías. En general, se supone que los países que dependen más del turismo y que están más abiertos al comercio tenderán a ser los más perjudicados por el impacto negativo sobre la demanda. Por otro lado, los países que cuenten con mejores sistemas de salud humana y animal serán más capaces de hacer frente a los impactos en el suministro debido a la enfermedad y la muerte.³⁶

Entre el virus y los esfuerzos por eliminar de raíz su propagación, más de 140 millones de aves domésticas han muerto en más de 20 países, lo que ha afectado tremendamente la economía. De hecho, se calcula que las pérdidas superan los 10,000 millones de dólares.¹⁵

Para comprender el impacto en las economías regionales, podemos citar las pérdidas sufridas por algunos países.

Italia 99-2000: Más de 16 millones de aves muertas o sacrificadas, casi todas las explotaciones afectadas, se pagó más de 110 millones de euros en compensaciones. Pérdidas totales estimadas: 400 millones de euros.

Chile 2002: Aprox. 500.000 aves muertas o sacrificadas, más de 31 millones de dólares en pérdidas

Australia 85: 2 millones de dólares australianos

EEUU: 83-84, 2004; 17 millones de aves, más de 225 millones de dólares en pérdidas

Holanda un brote por H7N7: 260 millones de euros. La industria avícola holandesa calcula que las pérdidas por este flagelo aviar durante los dos últimos años superará los 2500 millones de euros.

México 94: 50 millones de dólares en pérdidas

Países Bajos 2003: Más de 25 millones de aves muertas o sacrificadas, más de 500 millones euros en pérdidas.⁴³

En 1978 cerca de 140 corrales de pavos de Minnesota se infectaron con virus de Influenza de baja patogenicidad, lo que ocasiono unas pérdidas económicas de cerca de 4 millones de dólares.⁴³

El Banco Mundial ha realizado un estudio económico sobre las posibles consecuencias económicas que puede acarrear una pandemia en humanos, y los resultados no son nada optimistas. Podría valorarse en más de 800 millones de dólares de pérdidas (unos 670 millones de euros), afectando a sectores como el turismo, el transporte, restaurantes,... produciéndose un shock a nivel mundial. Además los efectos, llegaría a personas desesperadas por protegerse de un posible contagio, lo que podrá producir la reducción de productividad y/o ausencia laboral, por lo que habría que sumarle aún más gastos económicos. Cuadro 3³⁶

COSTOS	US Dólar
Tratamiento	821.43
Pérdida Productiva	11,134,632.47
Saneamiento y Repoblación:	592,478.57
Bioseguridad y Vigilancia:	3,061,124.30
RRPP, Asesorías y Capacitación:	367,319.20
Pérdida de mercados externos y Mantenimiento del mercado interno:	16,623,085
TOTAL	31,779,461.47

Cuadro 3. Costos que causa la Influenza aviar.

Además, según el estudio del Banco Mundial, si se produjera una pandemia entre humanos, además de las muertes y enfermedades que repercutirían en las personas afectando a la economía, los costes para prevención y tratamiento serían multimillonarios, lo que a medio plazo además harían reducir las inversiones y el ahorro.³⁶

20. INFLUENZA AVIAR EN MEXICO

Los primeros estudios para determinar la presencia de la IA en México se realizaron en 1980-1981. Consistieron en la detección de anticuerpos contra la IA en parvadas comerciales de las áreas más importantes del país. Los resultados fueron negativos.⁴⁷

En octubre de 1993 en varias áreas avícolas del país se presentaron signos respiratorios, disminución en la producción de huevos, y una mortalidad excesiva en los pollos de los estados del centro. En mayo de 1994, mediante el aislamiento viral, se determinó que el brote de la IA fue causado por virus de influenza A subtipo H5N2 de baja patogenicidad (VIABP).¹⁸

La falta de diagnóstico apropiado por tratarse de una enfermedad exótica permitió que la infección se difundiera con celeridad en las zonas avícolas del país.^{18,19} A finales de junio del mismo año los estudios epidemiológicos indicaron que las principales zonas productoras de aves en el centro del país se encontraban infectadas, ya que se aisló el virus H5N2 en aves domésticas en los estados de Aguascalientes, Distrito Federal, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Sonora y Veracruz.³

Para fines de 1994 y principios de 1995 el virus ya había mutado y se había convertido en un virus de alta patogenicidad (VIAAP). Por su parte, el virus de baja patogenicidad se mantuvo en circulación en algunas regiones avícolas del país²⁸ y se extendió a Guatemala y El Salvador en el año 2000.^{5, 52}

El análisis filogenéticos de la HA de los aislamientos mexicanos indicaron que los virus se originaron por la introducción de un virus de Norteamérica a los pollos mexicanos.²⁸ Se cree que este virus de influenza H5N2 se dispersó al principio por entre los pollos por la ruta aérea; no obstante, conforme se hizo más patógeno, se dispersó atreves de las heces.^{22, 61}

Otros estudios filogenéticos indican que los virus encontrados en el periodo de 1994 a 1997 se dividen en dos grupos que se denominaron Jalisco y Puebla, pero de 1998 a 2000 fueron sustituidos por dos nuevos linajes denominados A y B. El linaje A agrupa a virus de todo el país y el linaje B a virus de Puebla, Chiapas, Guatemala y El Salvador.^{26, 33}

En respuesta, las autoridades activaron el Dispositivo Nacional de Emergencia en Salud Animal para el control de la IA, que incluyó, entre otras medidas, el sacrificio de las parvadas infectadas y un programa de vacunación para reducir el riesgo en los estados con casos de infección.⁴⁷ El programa dio como resultado que en mayo de 1995 se eliminara el virus de alta patogenicidad; sin embargo, el virus de baja patogenicidad se ha mantenido en la avicultura comercial.²⁰

La unión nacional de avicultores calculo las perdidas monetarias del sector en 49 millones de dólares durante el brote de IA de diciembre de 1994 a mayo de 1995. En esta cifra se consideraron los gastos ocasionados por la mortalidad, baja postura, la compra de vacunas y la instauración de medidas de bioseguridad.⁴⁷

El resultado para la prevención y control de la Influenza Aviar la secretaria de agricultura, ganadería y desarrollo rural público en enero de 1996 en el diario oficial de la federación La norma oficial de emergencia NOM-EM-044-ZOO-1995 denominada campaña nacional contra la influenza aviar (publicada en el diario oficial). Pero todavía no es definitiva ya que frecuentemente está teniendo modificaciones la cual incluye entre otros puntos medidas de bioseguridad.⁴⁸

21. ESTRATEGIAS DE CAMPAÑA

La Dirección General de Salud Animal (DGSA) del SENASICA de la SAGARPA ha implementado una serie de medidas para evitar su entrada al país:

Los laboratorios de diagnóstico clínico zoonosanitario autorizados por la Secretaría, así como a los laboratorios de la CPA o del CENASA, en los que se practican las técnicas de serología y aislamiento viral de la IA, están obligados a informar a la Dirección en forma inmediata cuando se detecte serología positiva en aves sin vacunar y/o el aislamiento viral.

- Asimismo, Los propietarios, el médico veterinario verificador y/o responsable de la granja deben notificar a la Dirección en forma inmediata, en el caso de la presentación de un foco o de un resultado positivo a una prueba serológica o aislamiento viral de cualquier serotipo de la IA en cualquier parte del país.

- Prohibición de importación de aves vivas, productos y subproductos, procedentes de países afectados o de riesgo.⁴⁷

21.1 Vigilancia epidemiológica

- A través de la inspección de aves, sus productos y subproductos y de la documentación oficial requerida para su movilización de áreas en control hacia áreas en erradicación o libres, así como por medio de muestreos serológicos y virológicos cuando lo considere pertinente el gobierno federal y estatal; o bien, a través de los productores organizados y aquellos sectores vinculados con la avicultura, de conformidad con los acuerdos y convenios que al efecto se celebren.

- Monitoreo serológico mediante un tamaño de muestra estadístico establecido por la DGSA tanto en las aves susceptibles que se exploten y/o comercialicen dentro del territorio nacional.
- Difusión y capacitación sobre la IAAP a Médicos Veterinarios y otros profesionales, así como a ganaderos, para promover el reporte.
- Capacitación a Médicos Veterinarios encargados de laboratorios sobre las técnicas de diagnóstico de la IAAP.
- Activar el Dispositivo Nacional de Emergencia en Salud Animal (DINESA) en caso de la presentación de un brote. ⁴⁷

21.2 Vigilancia activa y pasiva

La vigilancia se basa en el muestreo de las parvadas comerciales y de muestras representativas de aves de traspatio y su diagnóstico en laboratorio, así como en la promoción del reporte de casos sospechosos y su atención inmediata.

1. Constatación de parvadas y granjas libres, en zonas libres y en erradicación.
2. Control de la movilización de aves, sus productos y subproductos:
 - Tratar la pollinaza con altas temperaturas.
 - Enlonar los camiones de pollinaza y/o gallinaza.
 - Utilizar cono y caja nueva en empaque de huevo.
3. Aplicación de las medidas mínimas de bioseguridad en granjas.
 - Abrir el lapso de descanso entre cada parvada.

- incinerar la mortalidad.
 - evitar la entrada de aves de vuelo libre a la granja.
 - Sistemas de explotación "todo dentro-todo afuera".
 - Evitar al máximo los estados de tensión en las aves
4. Obligación de contar con parvadas y granjas vacunadas o constatadas como libres en zonas de erradicación.

Publicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-044-ZOO-1996, denominada Campaña Nacional contra la Influenza Aviar.⁴⁸

22. SITUACION DE LA CAMPAÑA

Las actividades de la Campaña Nacional contra la Influenza Aviar, entre las que destacan: la vigilancia de la enfermedad en aves comerciales y de traspatio y su diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, un programa de constatación de granjas y parvadas libres de la infección, la inspección zoosanitaria y verificación del cumplimiento de requisitos específicos para la movilización de aves y sus productos en el territorio nacional, y la promoción de la notificación de casos sospechosos.

Además, la SAGARPA realiza cursos de actualización y simulacros de capacitación a médicos veterinarios y estudiantes de las facultades de Medicina Veterinaria y Zootecnia, donde se trata el tema de la influenza aviar.

Igualmente, se mantiene una prohibición de la importación de aves y sus productos de los países afectados por ésta y otras enfermedades que signifiquen riesgo a la avicultura nacional.

Ya que a la fecha se tiene clasificadas como libres 15 entidades del país, los estados de Coahuila y Durango, así como la Región Lagunera se encuentran suspendidos en su reconocimiento de fase libre, las 17 entidades restantes se encuentran en fase de erradicación de esta campaña. La población avícola en la zona libre representa aproximadamente un 27%, la cual produce el 38 y 30% de la carne de pollo y huevo del total nacional. (Figura 7) ⁴⁹



Figura. 7 Mapa de la republica donde se encuentra la I.A. y la fase de contingencia en que se ubica.

23. VACUNACION EN MEXICO

Por otro lado, estudios realizados en E.U.A. como en México de 1996 a 1999 han demostrado que dos laboratorios productores de vacuna de I.A. han mantenido un adecuado control de calidad del producto, tres laboratorios han mantenido intermitentes su calidad y un laboratorio siempre ha ofrecido pésima calidad de producto.¹⁷

Existe otra vacuna denominada “recombinante” la cual utiliza el virus de viruela para inyectar el gen de la hemaglutinina solo que ésta ha demostrado evitar las manifestaciones clínicas de la enfermedad pero definitivamente no evita la replicación y eliminación viral por tracto respiratorio y/o digestivo, así mismo en las granjas donde se ha empleado los resultados no han sido los esperados en base a lo obtenido en el laboratorio.¹⁷

24. CONCLUSION

La influenza aviar es una enfermedad de respiratoria de origen viral, que causa grandes pérdidas económicas en el sector avícola del país y del mundo entero, debido a su patogenicidad esta causa un alto nivel de mortalidad. A su vez también compromete de manera directa la salud del ser humano ya que se trata de una enfermedad zoonótica.

Dado que los virus de IA mutan con facilidad es muy difícil su control y es necesario adecuar anualmente las vacunas con los virus circulantes para su prevención.

Esta enfermedad es de salud pública con implicaciones políticas, sociales y económicas y todos los sectores de la población debemos participar en los planes de preparación y de cualquier decisión al respecto que se debe tomar sobre la base del conocimiento científico.

Esto nos lleva a extender el panorama de retos como profesionistas y así estar preparados para contrarrestar la propagación de enfermedades de carácter zoonótico y poder ampliar nuestra visión como personas involucradas en el sector pecuario.

Finalmente vale la pena recalcar: Las aves migratorias y los humanos, no conocen de fronteras políticas, ni geográficas.

25. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Abad y Pizarro, 2006).
- 2 ALEXANDER D.J. (1993). Orthomyxovirus infections. *In: Viral Infections of Vertebrates, Volume 3: Viral Infections of Birds*, McFerran J.B. & McNulty M.S., eds. Horzinek M.C., Series editor. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 287–316
- 3 Bowes VA. An overview of the 2004 outbreak of highly pathogenic avian influenza in British Columbia. En: Proceedings of the fifty-fourth Western Poultry Disease Conference. Vancouver, Canada: 25-27 2005;10-13
- 4 Camacho, F.E., González, J, y Soto P.E. (1994) PRESENTACION CLINICA DE INFLUENZA AVIAR EN POLLO DE ENGORDA EN MEXICO, Correo Avícola, Año VII, No. 7, pp. 61-63.
- 5 Capua I, Alexander DJ. Avian influenza: recent developments. *Avian Path* 2004; 33:393-404.
- 6 Ceniceros, R.M.A. (1994) INFLUENZA AVIAR EN MEXICO, Correo Avícola, Año VII, No. 7, pp. 52
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. Cases of influenza A (H5N1) - Thailand, 2004. *MMWR Morb Mortal WkyRep* 2004;53: 100-103
- 8 Claas EC, Osterhaus ADME, van Beek R, DeJong JC, Rimelzwaan GF, Senne DA et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1996;351:472-477
- 9 Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 2006. La gripe aviaria ¿una nueva amenaza pandémica? Disponible en: www.csic.es/documentos/LIBRO_GRIPE_AVIARIA.pdf [citado 25 de sep. 2006].
- 10 Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354:1277-1282.
- 11 Dennis JA. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000;74:3-13
- 12 DJ Jong JC CClass ECJ, Osterhau ADME y col. A pandemic warning. *Nature* 1997

- 13 Eckrade, R.J. y Davison S.A. (1994) INFLUENZA, EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOBRE LA INDUSTRIA AVICOLA, Correo Avícola, Año VII, No. 7, pp. 40-44
- 14 Espinoza C, De La Sota M. Manual de procedimientos Influenza Aviar Altamente Patógena. Buenos Aires: SENASA;2003
- 15 FAO Gripe aviar Gripe plaga (www.anticint.co.uk [http:// hombre / avianflu.htm](http://hombre/avianflu.htm)) Avícola Internacional (2004): la gripe aviar-lecciones para el futuro Páginas 16-20
- 16 Fouchier R, Osterhaus A, Brown I: Animal influenza virus surveillance. Vaccine 2003; 21: 1754-7. 26 2
- 17 García F.A., (1999) INFLUENZA AVIAR, VERDAD O FICCION?, Memorias del Simposium Actualidades en Clínica Avícola, AVECAO A.C., sin página
- 18 García GJ, Méndez OM. "Estudios sobre algunas características de los virus de influenza Aviar de baja patogenicidad aislados en México, de enero a septiembre de 1994. En: Memorias de la XXI Convención Anual ANECA y 45th Western Poultry Disease Conference. Mayo 1995 Cancún, Q. Roo. 1995; 295-296.
- 19 García-García J, Medina PA. Influenza aviar. En: Memorias del Simposio Internacional de influenza aviar. Sociedad Venezolana de Veterinarios Especialistas en Aves. Maracay, Venezuela: 4 y 5 noviembre 1999;1-11
- 20 Garcia Garcia J. Avian influenza update from American countries. En: Proceedings of IDEXX Poultry Show Conference. Atlanta, GA: 25 de enero 2006; 1-10.
- 21 García-García J, Rodríguez VH, Hernández MA, Cerón HM. Vacunas contra influenza aviar. En: Curso de Bioseguridad para el Control y Prevención de la Influenza Aviar. México, D.F.: AN4ECA, 20 de octubre 1995; 27-35.
- 22 Gilbert M, Xiao X, Domenech J, Lubroth J, Martin V, Slingenbergh J. (2006). "Anatidae migration in the western Palearctic and spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus." Emerg. Infect. Dis. 2006 12:1650-1656.
- 23 González I.J.F. editor (1994) INFLUENZA AVIAR, PREVENIR MEJOR QUE CONTROLAR, Parte II, Síntesis Avícola, Junio '94, pp. 20-25.
- 24 Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. Philos Trans R Soc Lond B 2001;356:1861-1870

- 25 Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002;20:3068-3087
- 26 Hinshaw VS, Webster RG. The natural history of influenza A. viruses. En: AS Beare ed.: *Basic and applied influenza research*. Boca Raton, Fla: CRC Press, Inc, 1982;79-104
- 27 Hirst GK. Comparison of influenza virus strains from three epidemics. *J Exp Med* 1998
- 28 Horimoto T, Rivera E, Pearson J, Senne D, Krauss S et al. Origin and molecular changes associated with emergence of highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology* 1995; 213: 223-230.
- 29 Hoy AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B* 2001;356:1861-1870
- 30 Ito T, Kawaoka Y. Avian influenza. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Eds). *Textbook of influenza*. Oxford: Blackwell Science 1998:126-136
- 31 Kaverin, N.V.; I.A. Rudneva, N.A.; Ilyushina, N.L.; Varich, A.S.; Lipatov, Y.A.; Smirnov, E.A.; Govorkova, A.S.; Gitelman, D.K.; Lvov and R.G. Webster (2002): Structure of antigenic sites on the haemagglutinin molecule of H5 influenza virus and phenotypic variation of escape mutants. *J. Gen. Virol.* 83: 2497-2505
- 32 Lamb RA, Krug MR Genes and proteins of the influenza viruses. En: Krug RM, Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, Ed. *The influenza viruses*. New York, Plenum Press, 1989:1-88
- 33 Lee CW, Denne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. *J Virol* 2004; 78:8372-8381.
- 34 Marwick C. Investigators present lattes findings on Hong Kong Bird Flu to the FDA. *JAMA*1998;279:643-644
- 35 Mein LP. Bodo G. Palese, P. Scholman, J. y Tuppy. Inhibition of influenza virus replica and mechanism of action. 1974;33:159-163
- 36 Milan Brahmhatt. *Worldbank.org* 2002
- 37 Moorman J: Viral characteristics of Influenza. *South Med J* 2003; 96; 758-61
- 38 Munster VJ, Wallensten A, Baas C, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Olsen B, et al. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, northern Europe. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:1545–51

- 39 Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, ed. Fields virology vol. 1. 3a. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1397-1445
- 40 OIE, (2006-2008). Update on Highly Pathogenic Avian Influenza in Animals (H5). Disponible en la web http://www.oie.int/downld/AVIAN%20INFLUENZA/E_AI_Asia.htm con acceso el 9 de Julio de 2008
- 41 OMS (Organización Mundial de la Salud). Gripe aviar H5N1: primeros pasos hacia el desarrollo de una vacuna para proteger al ser humano 2005.
- 42 Oxford JS, Sefton A, Jackson R, Innes W, Daniels RS, Johnson NPAS: World War I may have allowed the emergence of "Spanish" influenza. Lancet Infect Dis 2002; 2: 111-4.
- 43 Poss PE, Halvorson DA, Karunakaran D, Economic impact of avian influenza in domestic fowl in the United States. En: Proceedings of the 1st International Symposium Avian Influenza. Carter Comp Richmond, Virginia 1982; 100-111.
- 44 Potter CW, 1998). Chronicle of influenza pandemics. En: nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.). Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science 1998:3-18.
- 45 Quintana, L.J.A. (1994) PROPUESTA PARA FRENAR LA DISEMINACION DEL VIRUS DE INFLUENZA AVIAR Y OTROS AGENTES, Correo Avícola, Año VII, No. 7, pp. 51.
- 46 Rodríguez TJ. Ramírez MH. Carreón NR. Y col. Muestreo serológico a nivel de rastro para detectar anticuerpos contra el virus de influenza Veterinaria de México 1996;27;17-21
- 47 SAGAR. Dispositivo Nacional de Emergencia en Salud Animal (DINESA). Influenza Aviar (IA) 1997. <http://sagar.gop.mx/user/Conasag/cpadi.htm>.
- 48 SAGAR. Norma oficial Mexicana, NOM-044-ZOO-1995. Campaña Nacional contra la influenza aviar. Secretaria de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. México: Diario Oficial de la Federación 1996
- 49 SAGAR (SENASICA, CPA, DINESA) Influenza Aviar 2010
- 50 Sarubbi F: Influenza. A historical perspective. South Med J 2003; 96. 735-6.
- 51 Suarez DL. Evolution of avian influenza viruses. Vet Microbiol 2000;74:15-27

- 52 Swyne DE, Suarez DL. Avian influenza in Europe, Asia and Central America during 2001. En: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the US Animal Health Association. Richmond, VA: noviembre 2001; 465-470.
- 53 Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:15-22.
- 54 Valdez AR. Pandemia de gripe. Sinaloa, 1918-1919. *Elementos* 2002;47:37-43
- 55 Viesca TC. Medicina prehispánica de México. México, Panorama Editorial,1996;49-50
- 56 Villarreal CL, Flores AO. The Mexican avian influenza (H5N2) outbreak. En: Proceedings of the Fourth International Symposium on Avian Influenza. Atenas: 14-17 de abril 1997; 18-22.
- 57 Webby RJ, Webster RG. Emergence of influenza A viruses. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001;356:1817-1828
- 58 Webster RG, Bean WJ, Goren OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:53-179
- 59 Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:3-8.
- 60 Webster RG, Kawaoka Y. Influenza: an emerging and re-emerging disease. *Sem Virol.*1994; 5:103.
- 61 Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, ed. *Fields virology*. vol. 1. 4a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:1533-1579
- 62 Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, ed. *Fields virology*. vol. 2. 4a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1533-1579.
- 63 World Health Organization (WHO). Avian influenza (« bird flu») - Fact sheet. February 2006. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html [citado 25 de sep. 2006].
- 64 WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE (1980). A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO Memorandum. *Bull. WHO*, 58, 585–591.
- 65 Yuen KY, Chan PKS, Perris M y col Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-471