

## Temas de Actualidad

# *La amenaza de una pandemia por la gripe aviar*

## *The threat of a pandemic by avian influenza (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)*

*Portillo C., Canese J. (\*)*

### RESUMEN

Desde el año 1997 con la detección de casos humanos causados por la cepa aviar H5N1, la Organización Mundial de la Salud ha alertado a la comunidad científica internacional acerca de la posible amenaza de una nueva pandemia para este siglo debido a la confirmación de la nueva modalidad de transmisión del virus de Influenza A directa: ave-hombre sin la intervención de un huésped intermediario. A pesar de todo el esfuerzo realizado al presente con información actualizada, capacitaciones, fortalecimiento de los sistemas de vigilancia humana y aviar, sacrificio de miles de aves de corral, industriales y silvestres, la cepa H5N1 continua propagándose a tal punto de que nos hallamos en fase 3 de Alerta pandémica con mas de un centenar de casos humanos y una letalidad de mas del 50% especialmente en Asia. Esta situación motiva a la presente revisión bibliográfica del tema a fin de que con la situación actual de la epidemia, las orientaciones de la OMS, el Plan Nacional de Respuesta, las acciones nacionales, como miembros del sector salud en nuestro país podamos asumir nuestro rol y de acuerdo a los recursos disponibles en el país, coordinando actividades multisectoriales podamos responder de la mejor forma posible minimizando el impacto en nuestra sociedad.

### SUMMARY

Since the year 1997 with the detection of human cases caused by the stump avian H5N1, The world health Organization has alerted to the international scientific community about the possible one the threat of a new one pandemic for this century due to the confirmation of the new modality of broadcast of the virus of Influenza to direct bird-man without the intervention of an intermediary guest. In spite of all the effort carried out al present with information brought up to date, training, strengthening of the systems of human caution and avian, sacrifice of thousands of poultry, industrial and wild, the stump H5N1 continuous being spread to such extent that we find us in phase 3 of Warning pandemic with but of a hundred human cases and a lethality of but of the 50% especially in Asia. This situation motivates to the present revision bibliographic of the theme in

\*) *Aux. de la docencia y Jefe de Cátedra.*

*Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay*

order to that with the present situation of the epidemic, the orientation of the WHO, the National Plan of Answer, the national actions, like members of the sector health in ours we can assume our role and according to the available resources in the country, coordinating activities multisectorial we can respond of the best possible form minimizing the impact in.

## INTRODUCCION

Los virus de la gripe son agentes patógenos altamente variables que contienen un genoma de RNA segmentado y ocasionan en el hombre infecciones respiratorias en forma de epidemias anuales y pandemias ocasionales. Las pandemias gripales son producidas por virus nuevos para la población y afectan a toda la Humanidad en un período corto de tiempo. Durante el siglo XX se registraron tres pandemias gripales, en 1918, 1957 y 1968, la primera de las cuales fue la más importante y ocasionó entre 20 y 40 millones de muertes. La gripe aviar es una enfermedad veterinaria contagiosa provocada por virus que normalmente sólo infectan a las aves y, con menor frecuencia, a los cerdos. Aunque los virus de la gripe aviar son muy específicos en cuanto a la especie que infectan, en raras ocasiones han atravesado la barrera entre especies para infectar al ser humano. Esta enfermedad viral, altamente contagiosa, que afecta a una gran variedad de aves, tanto domésticas como silvestres, y que puede cursar desde una forma clínica leve, o incluso asintomática, hasta una forma aguda y mortal. Atendiendo a la severidad de la enfermedad, se distinguen dos formas de gripe aviaria:

- **Gripe aviaria de alta virulencia** (HPAI, *Highly Pathogenic Avian Influenza*), que causa una enfermedad aguda con alta mortalidad.
- **Gripe aviaria de baja virulencia** (LPAI, *Low Pathogenic Avian Influenza*), que causa, en general, una enfermedad leve.

La forma aguda se describió por primera vez en Italia en 1878 como una enfermedad grave de las gallinas que se denominó Peste aviar, término actualmente en desuso. Desde 1959 se han descrito 25 brotes de gripe aviaria de alta virulencia en todo el mundo. De ellos, 12 los han producido cepas del subtipo H7 y 13 del H5. De los 25 brotes, 18 se han producido en pollos, 5 en pavos y 2 en varias especies de aves silvestres.

Aunque los subtipos H5 y H7 son predominantes en los brotes de gripe aviaria de alta virulencia, no todos los virus de esos subtipos son virulentos. El periodo de incubación de la HPAI es normalmente de 3 a 7 días, dependiendo del virus causante y de la especie y la edad del ave. Muchos animales aparecen muertos repentinamente sin signos premonitorios.

El resto de los animales puede presentar depresión e inapetencia, plumas erizadas, diarrea, cresta y barbillas tumefactas y cianóticas, edema en la cabeza y alrededor de los ojos, excreción mucosa de los orificios nasales y de la cavidad oral, cese de puesta de huevos, áreas de hemorragia difusa en las patas y dificultad respiratoria. La muerte suele ocurrir dentro de las 48 hs a partir de los primeros síntomas y puede afectar entre el 50 y el 100% de los animales. En los casos de LPAI se observan, generalmente, dificultad respiratoria leve, depresión y reducción de la producción de huevos.

Las aves acuáticas y principalmente las pertenecientes al Orden Anseriformes (que incluye a los distintos tipos de patos, gansos y cisnes) son las principales hospedadores naturales de los virus de la gripe A. También se encuentran con frecuencia en limícolas, gaviotas y otras aves marinas que albergan a todos los subtipos de virus conocidos y el medio acuático es determinante para la transmisión de la infección entre las aves silvestres. El virus lo contraen, principalmente, por ingestión del agua contaminada. A diferencia de los mamíferos, la infección afecta principalmente al tracto gastrointestinal en vez del respiratorio y, salvo raras excepciones, no se manifiestan signos clínicos evidentes. El virus se libera por las heces y es bastante resistente siendo el pH, la salinidad y la temperatura del agua los principales factores que condicionan su supervivencia en el medio acuático. La renovación del agua y la profundidad de los humedales son factores importantes para la transmisión del virus y también pueden determinar el tipo de aves que se infectan con mayor frecuencia. Todos estos factores, junto con la conducta migratoria de muchas de estas especies, contribuyen a que las aves acuáticas sean un reservorio de virus en la naturaleza a partir del cual se pueden infectar otras especies.

Hay evidencias de infecciones directas desde aves acuáticas a cerdos, caballos, aves de corral y mamíferos acuáticos. Las aves silvestres, a su vez, pueden infectarse con virus que afectan a aves domésticas y transportarlo a lo largo de sus rutas migratorias. Un ave infectada puede eliminar virus a través de las heces durante un período variable que puede alcanzar los 30 días. Para que haya transmisión viral a larga distancia, a lo largo de sus movimientos migratorios las aves pueden utilizar una o varias paradas en lugares separados entre cientos y miles de kilómetros, donde permanecen durante 7-10 días para acumular nuevas reservas para continuar el vuelo<sup>3,4</sup>.

El primer brote de infección mortal en aves silvestres se produjo en charranes en Sudáfrica en 1961 y lo causó un virus del subtipo H5N3.

Desde 1997 se han registrado infecciones en humanos producidas por virus gripales típicos de la en-

fermedad en pollos (H5N1, H7N7 y H9N2) siendo el subtipo H5N1, identificado en los mercados de aves vivas de Hong Kong<sup>5</sup> que normalmente ocasionan brotes altamente contagiosos y letales en aves de corral. Estas infecciones en humanos han tenido lugar en diversos países del sudeste asiático: Corea, China, Japón, Vietnam, Tailandia e Indonesia, en el 2003 y 2004, en granjas de pollos, donde los virus H5N1 han ocasionado brotes recurrentes de enfermedad en aves domésticas. Además, estos virus también se han establecido en poblaciones de aves silvestres de la región. Desde allí, los virus H5N1 se han extendido al oeste de Asia y a países de Europa oriental, en forma de brotes limitados de enfermedad en aves y algunos casos en humanos.

Estos nuevos virus H5N1 son descendientes de los aislados en Hong Kong en 1997, aunque su composición genética y su antigenicidad ha sufrido cambios significativos. Los virus H5N1 siguen circulando actualmente en aves silvestres y comerciales en distintos países, y se han documentado más de 100 casos de infecciones esporádicas en humanos desde el 2004 (Tabla 1), que frecuentemente han producido enfermedad grave e incluso la muerte de los pacientes, aunque aún no se sabe con seguridad si existen muchos más casos de infecciones asintomáticas en humanos. A pesar de que se ha detectado la transmisión ocasional entre humanos, no parece que el virus sea capaz de propagarse eficientemente de humano a humano hasta el momento, un factor necesario para la iniciación de una pandemia. El virus H5N1 continúa propagándose a otros países en especies aviarias, bien sea por transporte incontrolado de aves enfermas, o por migración de aves silvestres, y en la actualidad también ha sido detectado en Rusia, Turquía, Rumania, Croacia, Ucrania, Grecia, Alemania e Italia.

## MODO DE TRANSMISION

Para llegar a infectarse, una persona debe tener un contacto directo con las aves afectadas o con sus excreciones por lo que, normalmente, se considera como una infección ocupacional que afecta al personal asociado con la industria avícola: granjeros, matarifes, veterinarios, etc. En la mayoría de los casos, la infección produce solo una conjuntivitis y no suele haber reacciones sistémicas. Sólo grandes epidemias de gripe aviaria de alta virulencia, como las que están ocurriendo recientemente en Asia, con una masiva diseminación de virus al medio, aumenta las oportunidades de exposición de las personas y, consiguientemente, de infección. Por otro lado, también se incrementan las posibilidades de que virus humanos y aviarios intercambien segmentos génicos. Esta situación puede ocurrir cuando las personas se infectan simultáneamente con ambos tipos de virus. Cuanto más frecuentes sean las coinfecciones mayor será la probabilidad de que emerjan subtipos de virus completamente nuevos que posean las características genéticas suficientes que les permitan una transmisión eficiente de persona a persona.

## DESCRIPCION DEL CUADRO CLINICO DE LA GRIPE AVIARIA EN HUMANOS

En la mayoría de los casos, la enfermedad humana parece iniciarse con un cuadro respiratorio agudo con fiebre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), tos, dificultad respiratoria y malestar general, que evolucionan hacia un cuadro grave con “*distress*” respiratorio, que aparece después de una neumonía viral que presenta alteraciones radiológicas inespecíficas.

Entre los casos de Vietnam y Tailandia de los que se tiene una descripción detallada del cuadro clínico

**Tabla 1.** Números acumulados de casos humanos confirmados de Gripe Aviar A/(H5N1) reportados a la OMS 4 de Abril de 2006

Países	2003		2004		2005		2006		Total	
	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	7	5	7	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	1	1	5	5
China	0	0	0	0	8	5	8	6	16	11
Egipto	0	0	0	0	0	0	4	2	4	2
Indonesia	0	0	0	0	17	11	13	12	30	23
Iraq	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Tailandia	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Turkia	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
VietNam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	3	3	46	32	95	41	47	32	191	108

Fuente: [www.who.int/cr/diseases/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_04\\_04/en/index.html](http://www.who.int/cr/diseases/avian_influenza/country/cases_table_2006_04_04/en/index.html)

co<sup>1</sup>, se ha observado una marcada linfopenia y es frecuente la aparición de un cuadro diarreico. Puede haber casos que presentan cuadros muy alejados de un síndrome gripal, lo que puede hacerlos irreconocibles.<sup>8</sup> La letalidad entre los casos hospitalizados es alta, ocurriendo la muerte entre los 6 y los 29 días desde el inicio de los síntomas (mediana de 9 días).

## CASO SOSPECHOSO DE CASO SOSPECHOSO

- Fiebre (>38°C) y síntomas respiratorios o (tos o dificultad respiratoria)
- Cualquier otra enfermedad muy grave sin diagnóstico alternativo

### + ALGUNO DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

- Viaje a áreas afectadas y contacto con aves o cerdos
- Contacto cercano con posible caso
- Posible contagio por el tipo de trabajo desempeñado (accidente laboratorio y otros supuestos, como trabajo con aves sospechosas de estar infectadas)

### CASO CONFIRMADO

Persona en cuyo diagnóstico se han encontrado alguno de los siguientes resultados de laboratorio:

- PCR positiva para virus de la gripe AH5
- Cultivo positivo para virus de la gripe AH5 (solo se realiza en Laboratorio con nivel 3 de seguridad)
- Detección por IF de antígenos del subtipo de virus gripal AH5
- Presencia de anticuerpos séricos específicos frente a gripe AH5 o su aumento significativo

La mayoría de los casos descritos han ocurrido entre 2 y 4 días tras la exposición, aunque recientemente se tiende a considerar períodos de incubación de más de 8 días.

## PROPUESTA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Ante el peligro de que los virus gripales H5N1 den origen a una nueva pandemia, alertado por la Organización Mundial de la Salud<sup>10</sup> se han propuesto El plan mundial actual de la OMS<sup>10</sup> de preparativos para una pandemia de influenza (también llamada gripe) que se elaboró con el objeto de ayudar a los Estados Miembros de la OMS y a los líderes de salud pública, líderes médicos y a los encargados de los preparativos para situaciones de emergencia a responder a las amenazas de influenza pandémica y a las pandemias de influenza.<sup>11</sup> Este plan actualiza, modifica considerablemente y reemplaza el documento *Influenza pandemic plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning* publicado por la OMS en 1999<sup>12</sup>. Así mismo considera la posible existencia, por un tiempo prolongado, de un virus de influenza con riesgo pandémico, como el subtipo H5N1, que persiste desde 2003 en poblaciones avícolas en Asia. También prevé la eventualidad de una coexistencia de episodios con riesgo pandémico, con diferentes grados de amenaza en distintos países, según fue el caso en 2004 con los brotes avícolas de infección por el H7N3 en Canadá y por el H5N1 en Asia.

Este plan redefine las fases de riesgo creciente que plantea para la salud pública la aparición de un subtipo nuevo del virus de la influenza, que puede representar una amenaza pandémica, recomienda me-

## FASES DE LA PANDEMIA

### • Período interpandémicos

- **Fase 1.** Ningún subtipo nuevo de gripe en las personas. Riesgo bajo de infección por virus circulante de gripe animal
- **Fase 2.** Ningún subtipo nuevo de gripe en las personas. Nuevo virus circulante de gripe animal representa riesgo para las personas

### • Período pandémico

- **Fase 6.** Pandemia: transmisión incrementada y sostenida en la población general

### • Período de alerta pandémica

- **Fase 3.** Infección humana con el nuevo subtipo pero sin transmisión entre las personas
- **Fase 4.** Acumulaciones pequeñas con transmisión limitada entre las personas.
- **Fase 5.** Acumulaciones mayores pero transmisión entre las personas aún localizada

didias a las autoridades nacionales y describe las medidas que debe adoptar la OMS durante cada fase.

## PLAN NACIONAL DE RESPUESTA

Desde el año 2003 la Comisión Nacional de Preparación ante una eventual pandemia de INFLUENZA viene trabajando en la elaboración del **Plan Nacional de Respuesta a la eventual Pandemia de Influenza** el cual ha sido aprobado recientemente por Resolución Ministerial N° 109 de fecha 3 de marzo de 2006<sup>13</sup>.

El Plan tiene tres actores principales: el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS), Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG) y la Secretaría de Emergencia Nacional (SEN) y actualmente el **Plan Nacional de Respuesta a la eventual Pandemia de Influenza** se encuentra en el campo del MAG.

### OBJETIVO GENERAL

Definir los lineamientos básicos y el conjunto de acciones orientadas a planificar, organizar y mejorar la capacidad de respuesta frente a los probables efectos de la Pandemia con el fin de limitar la carga de morbilidad, reducir al mínimo los trastornos sociales y disminuir las pérdidas económicas asociadas.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fortalecer y perfeccionar la vigilancia en humanos.
- Estimular la vigilancia epidemiológica y virológica de influenza animal (en aves, porcinos,

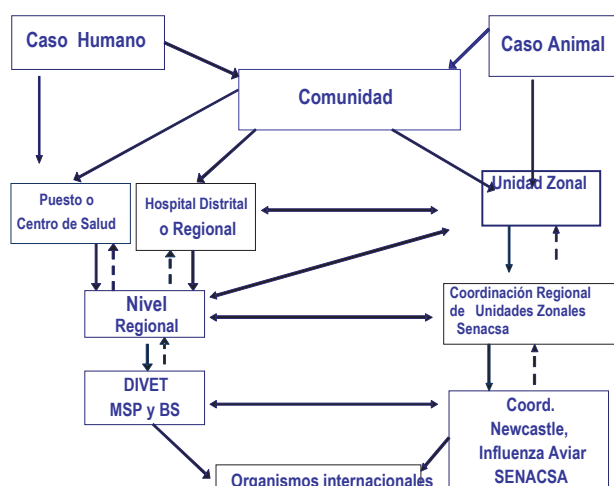
equinos) y su coordinación con la vigilancia humana.

- Establecer las medidas preventivas para reducir las repercusiones sociales y económicas.
- Elaborar e implementar estrategias de comunicación.
- Planificar la atención médica oportuna y mantenimiento de los servicios comunitarios esenciales.
- **Flujograma de Notificación de casos sospechosos de Influenza**
- Revisar las regulaciones que podrían estar relacionadas con la aplicación de las medidas para la prevención y control de una pandemia.
- Definir las necesidades de vacuna.
- Procurar el financiamiento que permita el desarrollo y sostenibilidad del plan en el tiempo y su actualización.

## FLUJOGRAMA NACIONAL DE NOTIFICACION DE CASOS SOSPECHOSOS DE GRIPE AVIAR.

En el marco de la preparación de la pandemia de influenza se realizó en diciembre del año 2005, un taller intersectorial con la participación del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, representado por la DIVET (Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles) y el Ministerio de Agricultura y Ganadería representado por SENACSA (Servicio Nacional de Salud Animal). Uno de los resultados de dicho evento fue la elaboración de un flujograma integrado de notificación entre la vigilancia humana y la vigilancia animal (Flujograma de notifica-

### Flujograma de Notificación Nacional



ción). Cuando se detecta un caso en humanos, debe ser notificado al Puesto, Centro de salud u Hospital Regional, el que notificará a su correspondiente región sanitaria y ésta a la Dirección de Enfermedades Transmisibles (DIVET) al teléfono **208.217**; cuando se detecta un caso en animales, se notificará a la unidad zonal de SENACSA, la que notificará a la coordinación regional de unidades zonales y ésta a la coordinación Newcastle de SENACSA al teléfono **576.435**, ésta, más la DIVET, notificarán los resultados a los organismos internacionales.

RECOMENDACIONES FAO/OIE para un abordaje integrado a fin de combatir la influenza aviar altamente patogénica por parte de los países, expertos y oficiales identificaron puntos claves que se deberán implementar para enfrentar la amenaza del virus de influenza, subtipo H5N1 que actualmente está circulando en animales en Asia y en ciertas áreas de Europa, ellos son:

#### **Control de la influenza en aves**

- Fortalecer los servicios veterinarios, el plan de preparación para la emergencia y las campañas de control incluyendo vacunación y eliminación masiva de aves con su correspondiente indemnización
- Apoyar a los países para el control de influenza en animales

#### **Vigilancia**

- Fortalecer los sistemas de detección y respuesta temprana para influenza humana y animal
- Construir y/o fortalecer las capacidades de los Laboratorios Nacionales de Referencia

#### **Control oportuno**

- Apoyar y entrenar en investigación de casos y conglomerados humanos y animales; planificar y evaluar las actividades de control.

#### **Planes Nacionales Integrados**

- Desarrollo integrado de planes que atraviesen todos los sectores para proveer las bases para un apoyo técnico y financiero coordinado

#### **Comunicaciones**

- Comunicaciones transparentes, en particular la comunicación del riesgo.

## **EN CONCLUSIÓN**

El riesgo de gripe pandémica es grave, la letalidad observada continua superando el 50%. El virus H5N1 está hoy firmemente implantado en grandes zonas de Asia, con lo que persiste el riesgo de que se produzcan más casos humanos. Cada nuevo caso

humano da al virus la oportunidad de mejorar su capacidad de transmisión entre personas y con ello transformarse en una cepa pandémica. La reciente propagación del virus a aves de corral y aves silvestres en nuevas zonas aumenta también las ocasiones de infección humana. Si bien es imposible predecir cuándo se producirá ni qué gravedad tendrá la próxima pandemia, la probabilidad de que ésta se produzca ha aumentado.

La señal de advertencia más importante es la detección de grupos de pacientes, muy concentrados en el tiempo y el espacio, con síntomas clínicos de gripe; ello sugiere que se está produciendo transmisión entre personas. Por razones parecidas, la detección de casos entre trabajadores de salud que atienden a pacientes de H5N1 revelaría un proceso de transmisión humana. La observación de esos fenómenos se vería seguida por la investigación inmediata sobre el terreno de todos los casos posibles a fin de confirmar el diagnóstico, determinar el origen y saber si efectivamente el virus se está transmitiendo entre personas.

Ante esta amenaza presentada aquí, nuestro país a igual que los demás de la región tiene el compromiso de continuar con los preparativos nacionales e implementarlas así como llevar adelante también las acciones conjuntas sobre todo las necesarias a nivel de fronteras, a fin de que se pueda minimizar el impacto de la mejor forma posible y con los recursos limitados disponibles. Si bien pareciera que es un problema que afectaría solamente al sector salud será necesario que cada uno de los sectores de la sociedad asuma su responsabilidad en este compromiso de Respuesta Nacional a una Pandemia por Influenza. En este sentido cabe mencionar, que a fin de implementar la Vigilancia aviaria en nuestro país, la Cátedra de Microbiología ha llevado a cabo un proyecto colaborativo piloto con Dr. Robert Webster<sup>14</sup> del St. Jude Children's Hospital de Tennessee Memphis en los años 2003 y 2004. La misma consistió en establecer sitios centinelas en Lambaré, Trinidad, San Lorenzo y otras granjas del Departamento Central buscando en patos, gallinas de granjas caseras, codornices la presencia del virus de Influenza mediante la inoculación en huevos embrionados de las heces frescas. Los aislados que demostraron presencia de anticuerpos aglutinantes fueron enviados para su identificación a Memphis pero que no pudieron ser recuperados. Esta iniciativa debe ser fortalecida con más recursos a fin de que pueda constituir un soporte más a la Vigilancia actual a cargo del MAG que responde a las notificaciones de mortalidad en aves.

## REFERENCIAS

- 1- de Jong, M.D., Bach, V.C., Phan, T.Q., Vo, M.H., Tran, T.T., Nguyen, B.H., Beld, M., Le, T.P., Truong, H.K., Nguyen, V.V., Tran, T.H., Do, Q.H. and Farrar, J. (2005) Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med*, **352**, 686-691.
- 2- Fenner, F. (1999) *Veterinary Virology*. Academic Press, London.
- 3- Miller, M.R., Takekawa, J.Y., Fleskes, J.P.O., D.L., Casazza, M.L. and Perry, M. (2005) Spring migration of Northern Pintails from California's Central Valley wintering area tracked with satellite telemetry: routes, timing and destinations. *Can. J. Zool.*, **83**, 1314-1332.
- 4- Schaub, M. and Jenni, L. (2001) Stopover durations on three warbler species along their autumn migration route. *Oecologia*, **128**, 217-227.
- 5- Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K. and Cox, N. (1998) Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, **279**, 393-396.
- 6- Li, K.S., Guan, Y., Wang, J., Smith, G.J., Xu, K.M., Duan, L., Rahardjo, A.P., Puthavathana, P., Buranathai, C., Nguyen, T.D., Estoepangestie, A.T., Chaisingh, A., Auewarakul, P., Long, H.T., Hanh, N.T., Webby, R.J., Poon, L.L., Chen, H., Shortridge, K.F., Yuen, K.Y., Webster, R.G. and Peiris, J.S. (2004) Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*, **430**, 209-213.
- 7- Tran, T.H., Nguyen, T.L., Nguyen, T.D., Luong, T.S., Pham, P.M., Nguyen, V.C., Pham, T.S., Vo, C.D., Le, T.Q., Ngo, T.T., Dao, B.K., Le, P.P., Nguyen, T.T., Hoang, T.L., Cao, V.T., Le, T.G., Nguyen, D.T., Le, H.N., Nguyen, K.T., Le, H.S., Le, V.T., Christiane, D., Tran, T.T., Menno de, J., Schultsz, C., Cheng, P., Lim, W., Horby, P. and Farrar, J. (2004) Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*, **350**, 1179-1188.
- 8- [www.who.int/cr/diseases/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_04\\_04/en/index.htm](http://www.who.int/cr/diseases/avian_influenza/country/cases_table_2006_04_04/en/index.htm)
- 9- Figuerola J., García A., Ortiz J., Pérez P., Portela A., del Real G., Soriguer R. (2006). Libro de la gripe avia-ria. Capítulos 4.5.6 España
- 10- *ALERTA EPIDÉMICA Y RESPUESTA*. Plan mundial de la OMS de preparación para una pandemia de influenza. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005 (Documento WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5)
- 11- *WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005. (Documento WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4).
- 12- *WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004. (Documento HO/CDS/CSR/RMD/2004.9).
- 13- Boletín Epidemiológico Nacional N° 8 Año 4(2006). Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud. Paraguay.
- 14- Russell, C.J. and Webster, R.G. (2005) The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell*, **123**, 368-371.