

# Virus Influenza A H1N1

**JORQUÍN GOYACHE, JULIO ÁLVAREZ,  
SERGIO GONZÁLEZ, NEREA GARCÍA,  
MARTA PÉREZ, IRENE MARTÍNEZ Y  
LUCAS DOMÍNGUEZ**

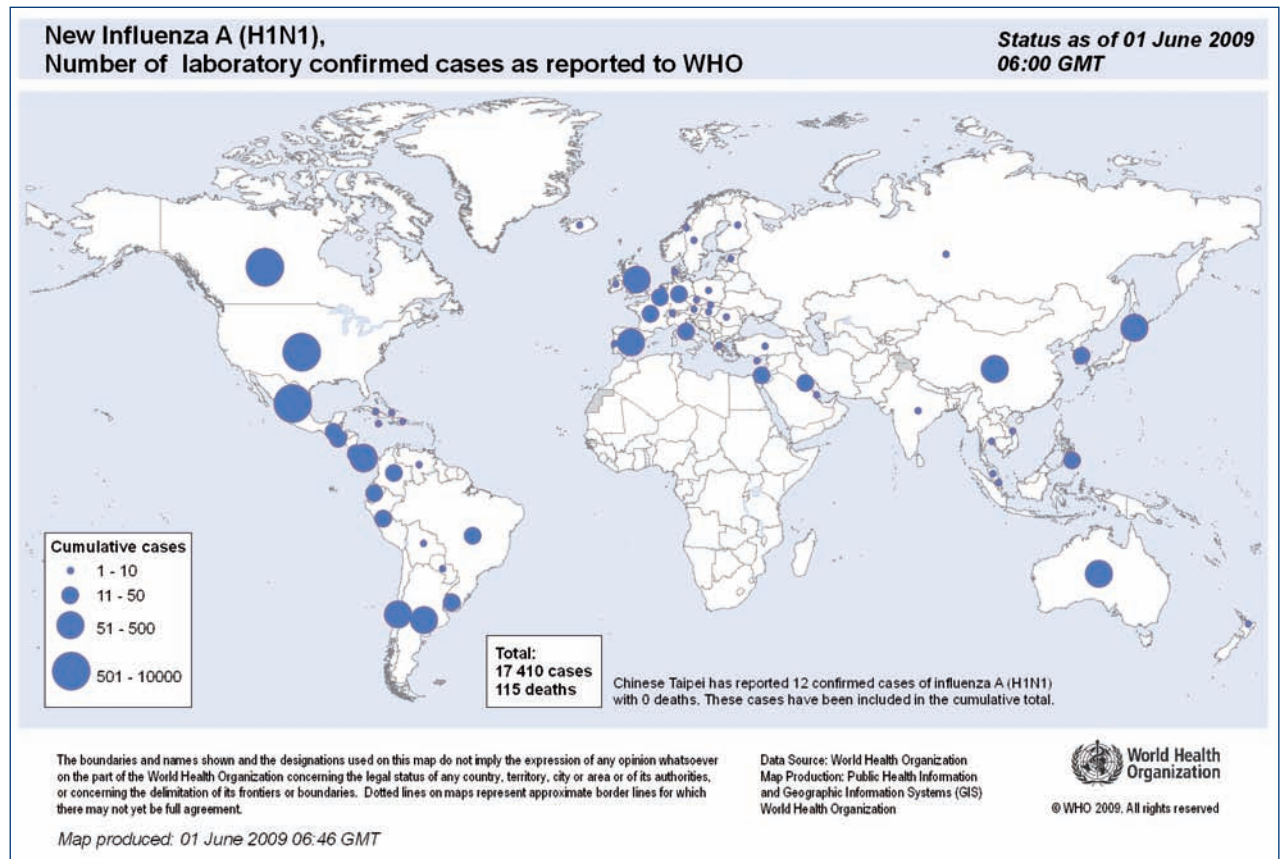
Servicio de Zoonosis Emergentes, de  
Baja Prevalencia y Agresivos  
Biológicos  
Centro de Vigilancia Sanitaria  
Veterinaria (VISAVET)  
Universidad Complutense

El pasado 29 de Abril, la Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitía un comunicado en el que indicaba que tras evaluar todas las informaciones disponibles, y después de realizar varias consultas con expertos, decidía elevar a 5 el nivel de alerta

*“La enorme preocupación de la sociedad contrasta con el hecho de la relativamente poco grave presentación de este proceso gripal en la mayoría de los casos”*

de pandemia. Había pasado una semana desde que el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) alertara acerca del aislamiento del virus causante de una nueva gripe en México, cuyos primeros casos habían sido confirmados días antes en California. Tras el comunicado de la OMS, todos los países deberían activar de forma inmediata los procedimientos de preparación para enfrentarse a una pandemia, permaneciendo en alerta ante posibles brotes inusuales de síndromes gripales y de neumonías graves.

La enorme rapidez con la que normalmente se transmiten y extienden los virus de la gripe entre las personas y/o los animales es incomparablemente menor a la



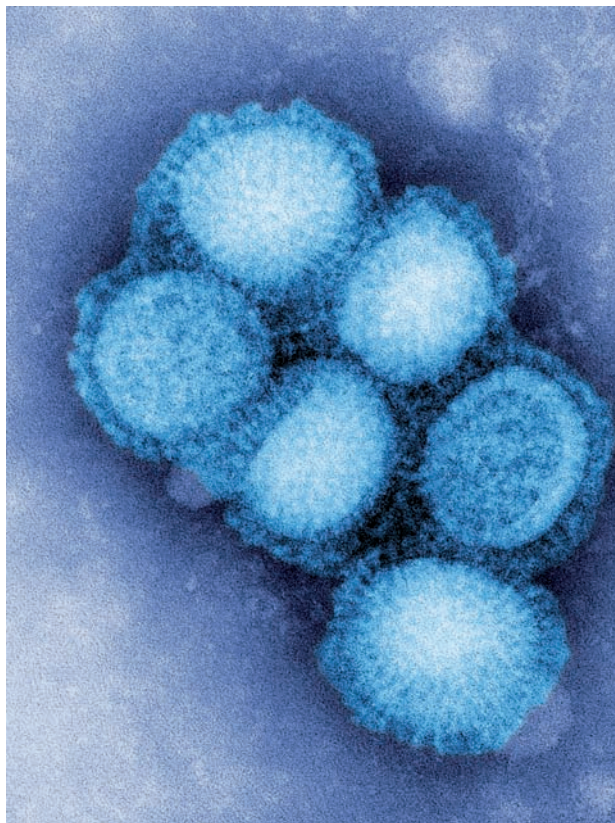
## El virus de la gripe

Los virus de la gripe están encuadrados en la familia Orthomyxoviridae y se clasifican en tres tipos antigénicos: A, B y C. Los virus de la influenza porcina pertenecen, al igual que los de la influenza aviar, al tipo A, y se dividen en varios subtipos dependiendo de la estructura antigénica de dos importantísimas proteínas de superficie: la Hemaglutinina (H) y la Neuraminidasa (N). Hasta el momento se han descrito 16 subtipos diferentes de Hemaglutinina (H1 hasta H16) y 9 subtipos diferentes de la Neuraminidasa (N1 hasta N9). De la combinación de ambas proteínas obtenemos la denominación de los subtipos de virus (H5N1 ó H1N1, por ejemplo).

El genoma del virus influenza es de tipo ARN monocatenario, pero con la peculiaridad de estar dividido en 8 segmentos. Esta característica permite que cuando una misma célula es coinfectada por dos virus de influenza distintos (de tipo aviar y humano, por ejemplo) los segmentos de ARN puedan reordenarse al azar resultando un subtipo de virus influenza diferente (tomando un segmento del genoma del virus aviar y 7 del humano, por ejemplo).

Los virus de la gripe, incluyendo la actual variante H1N1, son uno de los sistemas biológicos que más rápidamente evolucionan. Se pueden diferenciar dos tipos de mutaciones. Las más frecuentes son las variaciones de poca magnitud que se producen por errores en la replicación. Estos cambios menores pero constantes son conocidos como drift o deriva antigénica y son los que causan las epidemias estacionales de gripe debido a que, aunque pequeñas, estas mutaciones son suficientes para que el virus escape a la respuesta inmune del individuo. Además estos virus pueden sufrir cambios muy extensos en su genoma, el denominado cambio o shift antigénico.

**velocidad con la que hoy día se distribuyen las noticias sobre enfermedades emergentes, novedosas o llamativas, en un mundo cada vez más interesado, muchas veces de forma inducida, en este tipo de procesos.** Los acontecimientos surgidos a escala global tras la descripción en México y EE.UU. de la transmisión persona-persona de una variante de virus influenza A H1N1, y que han dominado los medios de comunicación durante muchas semanas son una muestra de ello.



**Imagen1: Morfología estructural del virus influenza A. Microscopía electrónica de transmisión. CDC/ C. S. Goldsmith and A. Balish.**

**Sin embargo, esta enorme preocupación de la sociedad, que ha lindado los límites de la histeria (reacción que, por desgracia, está siendo la norma en las sociedades occidentales al enfrentarse a procesos emergentes como la influenza aviar, la encefalopatía espongiforme bovina o el SARS, por ejemplo) contrasta con el hecho de la relativamente poco grave presentación de este proceso gripal en la mayoría de los casos.**

Inicialmente este proceso fue denominado como Influenza o "Gripe" Porcina, a pesar de que hasta este momento no existan datos concluyentes que indiquen que el origen de los brotes ocasionados por esta variante del virus H1N1 sea el ganado porcino (aunque hay indicios de la posible evolución de esta variante antigénica entre la población porcina). Seguidamente, las primeras relaciones con la pandemia de gripe de 1918, la conocida como "Gripe Española", no tardaron en surgir.

**Tabla1: Últimas pandemias de influenza A**

| Nombre de la pandemia | Fecha     | Muertes           | Subtipo de virus Influenza |
|-----------------------|-----------|-------------------|----------------------------|
| Gripe rusa            | 1889–1890 | 1 millón          | H2N2                       |
| Gripe española        | 1918–1920 | 40 - 50 millones  | H1N1                       |
| Gripe asiática        | 1957–1958 | 1 - 1.5 millones  | H2N2                       |
| Gripe de Hong Kong    | 1968–1969 | 0.75 - 1 millones | H3N2                       |



Es obvio que éste es el término que preocupa; tan pronto como aparece en los medios la palabra pandemia, la población se preocupa. A lo largo de este artículo trataremos de aclarar algunos conceptos sobre la historia y posible futuro de una pandemia de gripe A, y de poner en su justo término el proceso que en la actualidad nos preocupa.

**A juzgar por los datos obtenidos a lo largo de la historia las tan temidas pandemias de gripe tienden a producirse, como media, unas tres o cuatro veces cada siglo.** Sin embargo la aparición de una pandemia de gripe es impredecible. En el siglo XX a la gran pandemia de gripe de 1918-1920, que según se estima causó entre 40 y 50 millones de muertos en todo el mundo, siguieron las pandemias de 1957-1958 y 1968-1969. **No obstante, y teniendo en cuenta la relativamente baja fiabilidad de los datos de mortalidad de principios del siglo pasado, se debe situar esa pandemia en el contexto de esos años, en plena Primera Guerra Mundial, con un gran movimiento de tropas a través del océano Atlántico, jóvenes en trincheras, desnutridos, parasitados y estresados y, algo que no se debe olvidar, sin la existencia de antibióticos con los que poder controlar las infecciones bacterianas concomitantes, ni, por supuesto, antivirales. Aun así, pese al extraordinario número de bajas registradas en el brote de 1918 en todo el mundo, la mayoría de los casos (más del 95% en países desarrollados) produjeron sólo una sintomatología leve, indistinguible de los casos habituales de gripe hoy en día.**

Sin duda, y a pesar de la gravedad de una posible pandemia en los países desarrollados, la mayor cantidad de bajas se produciría en países en vías de desarrollo, donde a la inexistencia de un método de vigilancia o un sistema sanitario solvente y que llegue a toda la población, se sumará la presencia de otras enfermedades (muchas de ellas inmunosupresoras como el SIDA) y otros factores como la desnutrición. (Tabla 1)

**No obstante, los datos existentes de anteriores pandemias, muchas veces difusos, pueden ser muy útiles para establecer los planes de actuación que deben ser implementados en el momento que se produzca una nueva epidemia de gripe a escala global.**

Si se buscan aspectos comunes, se puede destacar que **las pandemias de las que existen datos más o menos contrastados se han caracterizado por un cam-**

***“No parece que en los casos surgidos en México y los EE.UU. con la variante H1N1 exista un vínculo epidemiológico que pueda relacionar a los cerdos con la aparición de este proceso”***

## La Influenza porcina

Como bien saben los veterinarios especialistas en ganado porcino, la Influenza Porcina (también conocida como “gripe porcina”) es una enfermedad respiratoria aguda de los cerdos causada por virus de la Influenza tipo A. La enfermedad se caracteriza por su súbita aparición, con presencia de tos, problemas respiratorios, fiebre y decaimiento, seguida de una rápida recuperación de los animales. La mortalidad generalmente es muy baja. No obstante, las infecciones sub-clínicas no son infrecuentes, lo que puede complicar la vigilancia de esta enfermedad. La influenza como enfermedad de los cerdos fue reconocida por primera vez durante la pandemia de gripe entre los años 1918 y 1920.

La Influenza Porcina no es una enfermedad de declaración obligatoria en la Unión Europea, y tan sólo unos pocos países realizan una vigilancia rutinaria en su ganado porcino. No obstante, existe una red europea para la influenza porcina (European Surveillance Network for Influenza in Pigs), que se ha encargado de armonizar los conocimientos sobre esta enfermedad (estandarización y optimización de las técnicas de diagnóstico, creación de un banco de virus, etc.) y monitorizar durante varios años la situación de esta enfermedad en las fronteras de la unión, demostrando que los subtipos H1N1, H1N2 y H3N2 co-circulan en la población porcina europea.

No obstante, tal y como suele ocurrir con muchos agentes infecciosos, existen diferencias significativas en la epidemiología de los diferentes subtipos de influenza porcina dentro de la UE. Así, por ejemplo, en el Reino Unido, la variante H3N2 parece haber desaparecido desde la mitad de la década de los años 90 del siglo pasado, mientras que en Italia es, todavía, muy prevalente. Además, en la UE (a diferencia de la situación de Norteamérica, donde durante los últimos 10 años han emergido múltiples genotipos de los diferentes subtipos de influenza porcina creando una situación etiológica compleja), como regla general, las nuevas variantes parecen tener poca viabilidad, transmitiéndose de una manera poco eficiente entre la población porcina europea y permaneciendo poco tiempo en la cabaña porcina.

No se ha demostrado que este virus se transmita por vía alimentaria y, por lo tanto, el consumo de productos derivados del cerdo sigue siendo tan seguro como siempre. Además, si en algún momento este virus fuera transmitido desde algún paciente humano a los cerdos, y se llegara a extender desde ese hipotético momento entre nuestra cabaña porcina, los mecanismos sanitarios de control de enfermedades animales establecidos en España (y en el marco de la Unión Europea) impedirían que ningún producto derivado de un animal infectado pasara a la cadena de consumo. Además, este virus es muy lábil al calor, por lo que un cocinado normal lo inactivaría rápidamente.

## “La gripe nueva” Una denominación complicada

Mucho dio que hablar la denominación del último brote de influenza. El hecho de que, inicialmente, se denominara a este proceso como “gripe del cerdo” fue debido, simplemente, a la historia de la evolución de este virus, además de que se detectó que esta variante H1N1 incorporaba, entre otros, elementos de virus que tradicionalmente se habían aislado del cerdo. Sin embargo, el hecho de que no se sepa cómo ha aparecido este tipo de virus en los seres humanos, y que no exista una vinculación entre los enfermos y el ganado porcino, hace que desde el punto de vista epidemiológico nos debamos referir a este agente exclusivamente como un virus Influenza A H1N1, sin mencionar el término “gripe porcina”.

Existe una nomenclatura estándar (internacionalmente aceptada) para los virus influenza, donde se especifica el tipo viral (en el caso que nos ocupa sería el A), la localización geográfica en la que se aisló por primera vez, el número secuencial de la cepa, el año de aislamiento de la misma (dos últimos dígitos) y los subtipos de hemoaglutinina y neuraminidasa entre paréntesis (es decir, H1N1 para el virus en cuestión). En el caso de aislamientos realizados en animales, se debe incluir, además, la especie de origen en inglés. Ejemplos de denominaciones siguiendo este criterio serían A/Moscow/10/99 (H3N2) y A/swine/Iowa/15/30 (H1N1).

Desde luego, la aplicación de la nomenclatura estándar, produce un nombre difícilmente utilizable por los medios de comunicación, por lo que es comprensible la aplicación de una denominación más sencilla que permita identificar rápidamente el problema. No obstante se debe mantener una cierta concordancia de la denominación con la realidad del proceso. Si bien en el caso de la situación de alarma aparecida con los numerosos casos de influenza aviar en seres humanos a partir del año 2003, existía una razón objetiva para que en los medios se hablara de la “gripe aviar”, “aviaria” o, menos afortunadamente, “del pollo” ya que el origen de las infecciones en el hombre eran las aves, ahora se debería, tal y como se ha mencionado anteriormente, eliminar cualquier referencia al ganado porcino para evitar daños innecesarios a un sector productivo tan importante en España.

En cuanto a la sugerencia de la Comisión Europea de denominar al proceso que nos preocupa estos días como “gripe nueva” (novel flu) o hablar de un “nuevo virus influenza” (novel influenza virus), parece discutible, en primer lugar porque no se puede denominar como “nuevo” a cada uno de los virus influenza (en definitiva variantes antigénicas) que surgen cada cierto periodo de tiempo, por muy diferentes que sean, y, segundo, porque denominar a este proceso gripal como “nuevo” causaría confusión cuando (y es seguro que esto va a ocurrir) aparecieran brotes, epidemias o pandemias con otros tipos víricos que serían igual de “nuevos” que este. También parece comprensible que en un momento donde los nombres aplicados a las enfermedades pueden tener consecuencias graves en la imagen y, en definitiva, en la confianza que se tiene en un país, se trate de no añadir el nombre de un país (México) o de una zona que pueda ser extrapolada a un país (Norteamérica, pese a que haría referencia a esa zona del continente) a una enfermedad que está ocasionando una importante alarma social.

Este problema de denominación es difícil de solventar y, en cualquier caso, una vez ha calado en la sociedad, es prácticamente imposible de arreglar. Las autoridades y los medios deben evitar el empleo del término “gripe porcina” salvo que se demostrara que, finalmente, el origen fuera este animal. Tampoco parece afortunado el término de “Gripe A” ya que muchas epidemias están causadas por diferentes variantes antigénicas de virus influenza tipo A; y menos lo es la denominación “nueva Gripe A” por las mismas razones que se han mencionado con anterioridad. Por lo tanto algo que a los científicos parece tan sencillo y poco importante como el de etiquetar un proceso gripal de forma adecuada, hoy día se nos antoja como un hecho tremendamente relevante y que, desafortunadamente, puede tener consecuencias socio-económicas importantes, tal y como ha ocurrido, afortunadamente de forma limitada tanto en el tiempo como en las zonas afectadas, por el veto realizado por la Federación Rusa a los productos de origen porcino españoles.

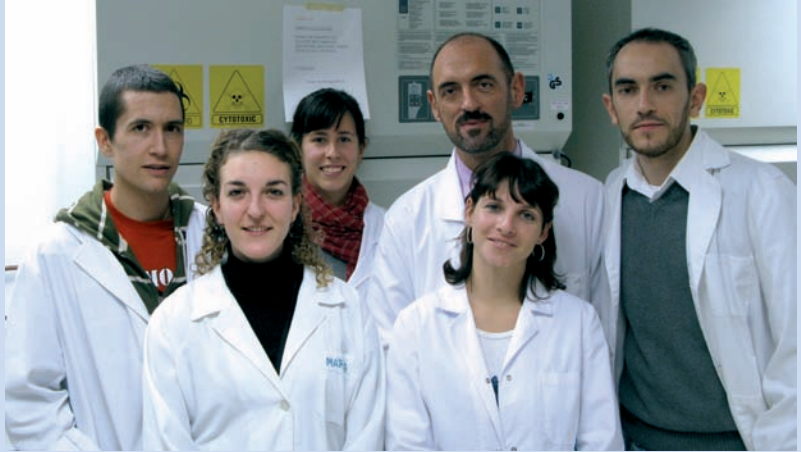
**bio brusco en el subtipo vírico (ver más adelante), por un aumento en las tasas de mortalidad entre la población más joven (factor muy destacable en la de 1918), el desarrollo de “olas” pandémicas sucesivas (normalmente una “ola” más grave es precedida por otra relativamente suave, con una elevada morbilidad pero menor mortalidad, debido, entre otros aspectos, al proceso de adaptación de la nueva variante vírica al hospedador humano, la estación del año, la inmunidad general de la población, etc.), una mayor capacidad de transmisión que la de los virus estacionales (si en una gripe estacional la media de nuevos casos**

**atribuibles a un enfermo es de 1’3, en las cepas pandémicas los casos secundarios oscilan entre 2 y 5) y el impacto diferenciado en las diferentes áreas geográficas afectadas.**

Debido a las mencionadas particularidades de su genoma (su segmentación) los virus de la gripe presentan una segunda característica más preocupante desde el punto de vista de la Salud Pública: dos virus de diferentes especies pueden co-infectar e intercambiar (recombinar o reorganizar) su material genético. Ese proceso de recombinación, conocido como *shift* o cambio antigénico, ocasiona la aparición de un

## Vigilancia epidemiológica de influenza aviar

En 1997, en Hong Kong, un virus influenza aviar de tipo A, concretamente del subtipo H5N1, se transmitió directamente desde aves domésticas a seres humanos. De las dieciocho personas infectadas, seis murieron. A partir de ese momento, y de forma intensa desde el año 2003, esta variante H5N1 ha estado circulando por varios continentes (Asia, Europa y África), ocasionando enormes pérdidas económicas, provocadas de forma directa o indirecta (por las medidas adoptadas para su control) por los miles de focos originados por el virus y más de 430 casos humanos confirmados, de los que más de 260 han fallecido. La alta



*Integrantes del Servicio de Servicio de Zoonosis Emergentes, de Baja Prevalencia y Agresivos Biológicos. Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET). Universidad Complutense.*

tasa circulante de virus H5N1 en una zona del globo donde existen unas condiciones idóneas para el posible reordenamiento genético de dos virus influenza de diferentes orígenes preocupa a las autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Es por ello esencial diseñar e implementar programas de vigilancia de virus de la influenza aviar (y de otros especies animales) para poder comprender su compleja epidemiología y tratar de tomar, con los datos obtenido, las medidas de prevención adecuadas. Actualmente el Servicio de Zoonosis Emergentes, de Baja Prevalencia y Agresivos Biológicos (VISAVET-UCM) realiza la vigilancia epidemiológica de influenza aviar en la Comunidad de Madrid en apoyo al Laboratorio Regional de Sanidad Animal de Colmenar Viejo y bajo convenio de colaboración con la Subdirección General de Agricultura y Alimentación de la Comunidad de Madrid, aplicando técnicas moleculares para su detección.

nuevo subtipo distinto al de los dos virus originales. Como las poblaciones humanas carecen de inmunidad frente al nuevo subtipo, y como no existe ninguna vacuna que pueda servir para inducir protección contra él, este proceso de cambio antigénico ha dado lugar a graves pandemias a lo largo de la historia. Para que esto ocurra, el nuevo subtipo debe conservar los genes del virus de la gripe humana que hagan que pueda transmitirse eficazmente de una persona a otra.

Dado que los cerdos pueden infectarse fácilmente tanto por sus propios virus influenza como por virus aviares y humanos, se considera que estos animales pueden hacer las veces de "vaso de mezcla" del material genético de los virus del hombre y de las aves, del que emergería así un nuevo subtipo. Sin embargo, datos recientes permiten pensar que la propia especie humana podría servir de "vaso de mezcla". No obstante, es más probable que este cambio antigénico ocurra (si ocurre) en Asia donde en muchas zonas se mantiene un tipo de producción ganadera tradicional que combina la cría de aves y cerdos sin ningún tipo de separación. Si a ello

unimos que en muchas áreas de esa zona existen las condiciones medioambientales perfectas para que los virus de la gripe humana y aviar permanezcan viables durante mucho tiempo (temperatura, humedad, etc.), el que en esas regiones hay presencia de virus de la

gripe humana durante todo el año, que existe una altísima densidad de población humana y que, en estos momentos, hay una alta prevalencia del tipo H5N1 en el medioambiente, las probabilidades de que la aparición de un virus capaz de ocasionar una pandemia se produzca en Asia es mucho mayor que en otras regiones del globo. De nuevo esta aproximación teórica contrasta con el posible origen y evolución del proceso actual por H1N1.

Los subtipos del virus que generalmente circulan entre la población porcina mundial son H1N1, H1N2 y H3N2. No es infrecuente que los virus porcinos infecten a los seres humanos (se trata de una enfermedad profesional, que afecta, normalmente, a personas con ocupaciones relacionadas con el sector porcino), aunque, hasta el momento, **no parece que en los casos surgidos estos días en México y los EE.UU. con la**

***"Las medidas adoptadas a raíz de la experiencia adquirida tras la aparición del SARS y de la Influenza Aviar ha permitido reaccionar de forma rápida y eficaz a las autoridades sanitarias nacionales e internacionales"***



variante H1N1 exista un vínculo epidemiológico que pueda relacionar a los cerdos con la aparición de este proceso. De hecho, no hay indicios de que haya habido contacto alguno entre los pacientes y el ganado porcino. Tras el análisis genético del virus implicado en estos brotes, se ha determinado que posee segmentos típicos de virus influenza humanos, además de porcinos y aviares norteamericanos. Además, este virus H1N1 contiene 2 de los 8 segmentos de genes (concretamente los que codifican la Neuraminidasa y la Proteína de matriz) que no parecen ser típicos de los genes observados en las cepas actualmente en circulación en Norteamérica. Se ha especulado

**“No se ha demostrado que este virus se transmita por vía alimentaria y, por lo tanto, el consumo de productos derivados del cerdo sigue siendo tan seguro como siempre”**

que estos dos segmentos proceden de cepas de virus de la Influenza Porcina euroasiáticos, hecho destacable ya que hasta este momento existía una clara distinción genética entre los virus norteamericanos y euroasiáticos. Es la primera vez que se describe en el mundo esta cuádruple combinación genética. No obstante, no se sabe si esta variante genética de H1N1 se ha estado propagando entre los cerdos norteamericanos, aunque su estrecha similitud con virus circulantes por la región, con los que comparte 6 de los 8 segmentos, ha hecho que se asuma que este virus tiene un origen, más o menos lejano, porcino.

**Pese a que los datos existentes sobre el proceso causado por esta variante H1N1 en México, EE.UU. y otros países han permitido obtener ciertas conclusiones sobre su posible potencial pandémico (su capacidad de transmisión, por ejemplo, es sustancialmente mayor al de los virus de la gripe estacional, situándose cerca de los valores mínimos estimados para otras cepas pandémicas), existen todavía muchas lagunas que no deben ser menospreciadas.** Así, por ejemplo, aún no se han determinado los periodos de incubación e infección y, además, no hay datos suficientes que puedan explicar las diferencias regionales en la gravedad del proceso. **Es de esperar que, a medida que el virus traspase fronteras, se observen grandes variaciones entre países en la evolución de esta patología, dependiendo (como ocurre en toda enfermedad infecciosa) de la existencia de protección cruzada en la población de una determinada zona que haya estado, previamente, en contacto con una variante de virus influenza A relacionado antigénicamente con el actual H1N1 y, sobre todo, del estatus sanitario de la población (existencia de enfermedades concomitantes, estado nutricional, etc.) y del grado de desarrollo del sistema de salud existente en esa región o país. No obstante, y tratándose de un sistema biológico con gran capacidad de mutación y, por lo tanto, de adaptación, es imposible pronosticar la evolución en la capacidad de transmisión, variación antigénica, virulencia y perfil de resistencia a los antivirales. Además, es difícil predecir si esta variante va a desplazar a los subtipos de influenza A**

existentes, tal y como ha ocurrido en las anteriores pandemias.

Lo que sí se ha podido demostrar es la relación espacial y temporal entre los casos de México y los EE.UU. En cualquier caso, estos hechos son ciertamente inusuales, por lo que es lógico establecer las medidas de vigilancia adecuadas, no sólo en los países afectados sino también globalmente. **Debido a la más que probada transmisión persona-persona de este virus, y a la rapidez con la que se viaja en estos días, la introducción del virus en países muy distantes a los mencionados puede producirse en cuestión de horas. Las medidas adoptadas a raíz de la experiencia**

**adquirida tras la aparición del SARS (Síndrome Respiratorio Agudo y Severo) en noviembre de 2002 y su rápida difusión, y de la Influenza Aviar por el subtipo H5N1 en los años 1997 y 2003 y siguientes, ha permitido reaccionar de forma rápida y eficaz a las autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Ahora sólo queda adaptarlas a las necesidades actuales.**

### Referencias

- Alexander, D.J. & Brown, I.H. (2000) Recent zoonoses caused by influenza A viruses. Rev. Sci. Tech., 19: 197-225
- Fraser, C., Donnelly, C.A., Cauchemez, S. et al. (2009) Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. Science (Adelanto de publicación).
- Hampson, A.W. & Mackenzie, J.S. (2006) The influenza viruses. Med. J. Aust., 185(10 Suppl): S39-S43.
- Holmes, E.C. (2004) Virology: 1918 and all that. Science, 303: 1787-1788.
- Irvine, R.M. & Brown, I.H. (2009) Novel H1N1 influenza in people: global spread from an animal source? Vet. Rec., 164: 577-578.
- Laver, G. & Garman, E. (2002) Pandemic influenza: its origin and control. Microbes and Infection, 4: 1309-1316.
- Miller, M.A., Viboud, C., Balinska, M., Simonsen, L. (2009) The Signature Features of Influenza Pandemics - Implications for Policy. N. Engl. J. Med. (Adelanto de publicación).
- Sandrock, C. & Kelly, T. (2007) Clinical review: update of avian influenza A infections in humans. Crit. Care., 11: 209-217.
- Taubenberger, J.K. & Morens, D.M. (2006) 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg. Infect. Dis., 12: 15-22.
- Thacker, E. & Janke, B. (2008) Swine influenza virus: zoonotic potential and vaccination strategies for the control of avian and swine influenzas. J. Infect. Dis., 197 Suppl 1:S19-S24.
- Vincent, A.L., Ma, W., Lager, K.M., Janke, B.H., Richt, J.A. (2008) Swine influenza viruses a North American perspective. Adv. Virus Res., 72: 127-154.