

# Gripe porcina

*Infuenza porcina*

**Última actualización:** diciembre  
2009



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine  
Iowa State University  
Ames, Iowa 50011  
Phone: 515.294.7189  
Fax: 515.294.8259  
cfsph@iastate.edu  
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR  
INTERNATIONAL  
COOPERATION IN  
ANIMAL BIOLOGICS

*an OIE Collaborating Center*

Iowa State University  
College of Veterinary Medicine  
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/



## Importancia

La gripe porcina es una enfermedad respiratoria aguda causada por los virus de la influenza A que circulan entre los cerdos.<sup>1-6</sup> Esta enfermedad tiene un alto índice de morbilidad y un bajo índice de fatalidad; sin embargo también pueden aparecer brotes más graves.<sup>1-4,7</sup> A veces los virus circulan entre los cerdos con pocos signos clínicos o ninguno en absoluto.<sup>1,2,6,8</sup> Los virus de la gripe porcina ocasionalmente pueden infectar otras especies incluidos los humanos.<sup>1-3,6,9-25</sup> Generalmente, estos virus no se propagan eficientemente en las poblaciones humanas. Un brote, con transmisión de un virus a aproximadamente 500 personas, fue reportado en Fort Dix en la década de los años 1970; sin embargo, la mayoría de las infecciones se limitan a las personas que tuvieron contacto con cerdos, o, en algunos casos, a algunos miembros de la familia u otros en contacto directo.<sup>1,2,10,13-15,19</sup> En abril de 2009, un nuevo virus con el subtipo H1N1 comenzó a circular en las personas, causando la primera pandemia.<sup>17,26,27</sup> El análisis genético de este virus sugiere que se originó a partir de los virus de gripe porcina de Norteamérica y Eurasia que se recombinaron.<sup>28-30</sup> Los cerdos son susceptibles al nuevo virus H1N1, y se han registrado brotes esporádicos entre algunas piaras en algunos países.<sup>31-44</sup> También se han reportado brotes en parvadas de pavos, y se han reconocido unos pocos casos en hurones domésticos, gatos y perros, así como también en un guepardo en un zoológico.<sup>45-54</sup>

## Etiología

Los virus del género *influenzavirus A* de la familia Orthomyxoviridae causan la influenza. Los virus de este género también se denominan virus de influenza tipo A. Los virus de la gripe porcina son los virus de la influenza A que circulan en los cerdos. Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos en base a dos antígenos de superficie; las proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Estas dos proteínas participan en la adhesión celular y la liberación desde las células, y, además, son blancos importantes para la respuesta inmunológica.<sup>2,55,56</sup> Los virus de la influenza A teóricamente pueden contener hasta 16 antígenos hemaglutinina (de H1 a H16) y nueve antígenos neuraminidasa (de N1 a N9).<sup>9,57,58</sup> Los virus de gripe porcina más importantes que circulan actualmente contienen H1, H2 o H3, y N1, N2 o N3, pero ocasionalmente también se han aislado de los cerdos los virus que tienen otros antígenos hemaglutinina o neuraminidasa.<sup>5,59,60</sup> Las cepas de los virus de influenza se describen por tipo, huésped, lugar del primer aislamiento, número de cepas (si corresponde), año de aislamiento y subtipo antigénico.<sup>1,3</sup> [p. ej., A/Sw/CO/99 (H3N2) es un virus de gripe porcina con el subtipo H3N2 que fue aislado por primera vez en Colorado en 1999] Para las cepas humanas, el huésped se omite.

### **Cambios y derivas antigénicas en los virus de la influenza A**

Los virus de la influenza A cambian frecuentemente. Las cepas evolucionan, ya que acumulan mutaciones puntuales durante la replicación del virus; este proceso se denomina a veces "deriva antigénico".<sup>3</sup> Puede ocurrir un cambio más abrupto durante la recombinación genética. La recombinación es posible cuando dos virus diferentes de influenza infectan una célula simultáneamente; cuando los virus nuevos (la "descendencia") se agrupan, pueden contener algunos genes de un virus progenitor y algunos de otro.<sup>55</sup> La recombinación entre diferentes cepas produce la aparición periódica de cepas nuevas. La recombinación entre subtipos puede producir la aparición de un subtipo nuevo. Los virus de gripe porcina pueden recombinarse con los virus de influenza encontrados en otras especies, incluidos los virus de influenza humana, aviar y equina.<sup>6,61</sup> Este tipo de recombinación puede producir un virus "híbrido" con, por ejemplo, proteínas tanto del virus de la gripe porcina como de la humana.

El cambio abrupto en los subtipos que se encuentran en una especie huésped se llama "cambio antigénico". Los cambios antigénicos pueden producirse mediante tres mecanismos: 1) la recombinación genética entre subtipos, 2) la transferencia directa de un virus completo de una especie huésped a otra, o 3) el resurgimiento de un virus que se encontró anteriormente en una especie pero que ya no está en circulación.<sup>1,2</sup> Por ejemplo, los virus humanos pueden continuar circulando en cerdos y podrían resurgir en la población humana.<sup>2,62,63</sup> antigénicas producen el surgimiento periódico de nuevos virus de influenza. Al evadir la respuesta inmunológica, estos virus pueden causar epidemias o pandemias de influenza.

## Subtipos de los virus de la gripe porcina

Los subtipos más comunes que actualmente se encuentran en cerdos son H1N1, H1N2 y H3N2; sin embargo, la situación es compleja, ya que dos o más virus de cada subtipo circulan en poblaciones porcinas de todo el mundo.<sup>2,5,8,55</sup> Uno de los virus H1N1 encontrados en Norteamérica es el virus “clásico” H1N1 de la gripe porcina. Este virus, el primer virus de la influenza que se conoce ha infectado a cerdos, se detectó en poblaciones porcinas en 1918.<sup>1,2,8,55</sup> Los virus H1N1 recombinantes, los cuales contienen las mismas neuraminidasa y hemaglutinina que el virus H1N1 clásico, pero que tienen proteínas internas de los virus H3N2 recombinantes triples (ver a continuación), han cobrado importancia entre los cerdos de Norteamérica.<sup>7,64,65</sup>

Hay un virus H1N1 “tipo aviar” que circula principalmente en los cerdos europeos.<sup>2,8,55</sup> Este virus parece ser un virus de influenza aviar que fue transmitido entero a los cerdos.<sup>8,55,66</sup> En algunos sitios ha reemplazado al virus clásico H1N1.<sup>8,55</sup> Se ha detectado un virus H1N1 “tipo aviar” diferente que circula con el virus H1N1 clásico entre los cerdos en Asia.<sup>8</sup> También se han encontrado otras variantes. Por ejemplo, se han detectado virus H1N1 recombinantes que consisten en genes del virus de la gripe porcina clásica y un gen humano polimerasa PB1 en cerdos de Canadá<sup>67</sup> y se observó un virus de linaje humano H1N1 en cerdos de China en 2007.<sup>68</sup>

En Norteamérica, algunos de los más importantes virus de la gripe porcina son los virus triples recombinante H3N2. Estos virus emergieron primero en cerdos en Estados Unidos a fines de 1990, principalmente en el Medio Oeste,<sup>55,67,69-71</sup> y se han detectado en Canadá desde 2005.<sup>12,14,72</sup> Los virus triples recombinantes H3N2 de Norteamérica contienen proteínas hemaglutinina y neuraminidasa del virus de la influenza humana y proteínas internas del virus clásico de la gripe porcina, un virus de la influenza aviar y un virus de la influenza humana.<sup>70</sup> La combinación particular de los genes internos que portan estos virus se conoce como la casete del gen interno triple recombinante (TRIG). Esta casete parece ser especialmente eficiente para generar recombinantes del virus de la gripe porcina con nuevos genes de hemaglutinina y neuraminidasa, incluidos algunos virus de la influenza humana.<sup>7,65</sup> Los virus que contienen esta casete han tenido mutaciones antigénicas mayores en comparación con otros virus de la gripe porcina.<sup>7</sup>

Los virus H3N2 también ocurren en Europa y Asia; sin embargo, parecen ser el resultado de la recombinación entre un virus humano H3N2 que circula allí en cerdos desde la década de los años 1970 y un virus “tipo aviar” H1N1.<sup>2</sup> Los virus Europeos H3N2 contienen proteínas humanas H3 y H2 y proteínas internas del virus aviar.<sup>2</sup> En China, los virus H3N2 que se han detectado incluyen recombinantes dobles que contienen genes humanos H3 y N2 y genes internos de virus de la influenza aviar, triples recombinantes con genes humanos H3 y N2 y segmentos de genes internos de virus de la gripe porcina y aviar.<sup>63</sup> En China también se han encontrado algunos virus H3N2 totalmente similares a los humanos en cerdos.<sup>63</sup>

El virus H1N2 de los EE.UU. es un recombinante del virus clásico de la gripe porcina H1N1 y el virus triple recombinante H3N2 norteamericano.<sup>2</sup> También se han detectado otras variantes. Algunos virus H1N2 aislados de cerdos canadienses contenían genes de neuraminidasa y hemaglutinina provenientes de dos tipos diferentes de virus de la influenza humana, el gen polimerasa de los virus humanos H1N2 y otros genes internos de los virus clásicos de la gripe porcina H1N1.<sup>67</sup> En Europa, el virus H1N2 es un recombinante del virus humano H1N1 y el virus europeo “tipo humano” H3N2.<sup>2,8</sup> En China, se han

observado tanto el virus de la gripe porcina H1N2 de Norteamérica como los recombinantes aparentes entre el virus de la gripe porcina clásica H1N1 y los virus de la influenza humana H3N2 norteamericanos.<sup>73</sup> Continúan descubriéndose otros nuevos recombinantes de los virus de la gripe porcina.<sup>74,75</sup>

Además, se han observado nuevos subtipos en algunas poblaciones porcinas. En los EE.UU. el nuevo subtipo H3N1 ha sido recientemente aislado de los cerdos.<sup>76,77</sup> Este subtipo parece contener genes de virus de las influencias humana, porcina y aviar.<sup>76,77</sup> Se ha encontrado un virus diferente de influenza H3N1 que contiene genes de virus de influenza humana y porcina en Corea<sup>78</sup> y se ha observado un virus H3N1 que puede ser un recombinante nuevo entre virus de gripe porcina H3N2 y H1N1 en Italia.<sup>60</sup> En los EE.UU., un virus aviar H2N3 aislado de cerdos con enfermedades respiratorias contenía genes de virus de influenza aviar y porcina.<sup>79</sup> En el sudeste de China se observó un virus aviar H9N2 proveniente de brotes de enfermedades respiratorias y parálisis en cerdos, y éste puede circular entre las poblaciones porcinas de ese país.<sup>74</sup> Este subtipo parece contener genes de neuraminidasa y hemaglutinina de los virus aviarios H9N2 y genes internos de un virus H5N1 (Sw/SD/2/01) que también infecta a las poblaciones de cerdos en la región.<sup>59</sup> Se han aislado virus recombinantes aviarios (LPAI) H5N2 y aviar/porcinos H5N2 de cerdos en Corea.<sup>166</sup> El virus aviar H5N2 parece haber estado circulando entre los cerdos desde 2006.<sup>59</sup>

## El nuevo virus H1N1 de origen porcino

Los virus de la gripe porcina ocasionalmente se encuentran en humanos.<sup>1-4,6,9-25</sup> En la mayoría de los casos, estos virus se adaptan muy poco a los humanos, y su transmisión de persona a persona es escasa o nula.<sup>1,2,10,13,14</sup> En 2009, un nuevo virus H1N1, que parece haberse originado de uno o más virus de la gripe porcina, surgió en poblaciones humanas.<sup>28-30</sup> Este virus parece ser un recombinante entre los virus de la gripe porcina de Norteamérica y Eurasia, contiene un gen de hemaglutinina que está más estrechamente relacionado a los virus de la gripe porcina de Norteamérica, un gen de neuraminidasa que está relacionado a los virus triples recombinantes H3N2 de Norteamérica y un virus de Eurasia.<sup>28-30</sup> De manera similar a algunos de los virus de la gripe porcina descritos anteriormente, los virus parentales de la gripe porcina incluyen algunos segmentos de genes provenientes del virus de la influenza aviar y humana.<sup>29,30</sup> En 2009, el nuevo virus H1N1 fue el virus de la influenza dominante que se transmitía en poblaciones humanas en casi todo el mundo.<sup>167</sup> También se ha transmitido a animales, incluidos los cerdos, aparentemente a través de humanos infectados.<sup>100-117,119-129, 80</sup>

## Distribución geográfica

Los virus de la gripe porcina son enzoóticos en la mayoría de las regiones donde hay poblaciones densas de cerdos.<sup>81</sup> Esta enfermedad es común en América del Norte y del Sur, Europa y en partes de Asia, y se ha observado desde África.<sup>4,8</sup> A pesar de que los subtipos de los virus de la gripe porcina que se encuentran en los EE.UU. y Europa son los mismos, en realidad pueden ser diferentes virus (ver “Etiología”).

## Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El nuevo virus H1N1 que circula entre los humanos se registró por primera vez en México, pero actualmente se encuentra en personas de todo el mundo.<sup>82,83</sup> También se han registrados brotes esporádicos en piaras y/o parvadas de pavos

en varios países como Canadá, EE.UU., Chile, Japón, Taiwán, Islandia, Finlandia, Irlanda, Irlanda del Norte, Indonesia y Australia.<sup>31-36,38,39,41-46,53,84</sup> Este virus también se ha encontrado en cerdos importados a Singapur desde Indonesia.<sup>37</sup> Se ha registrado un brote extenso en Noruega entre cerdos, donde se cree que una gran cantidad de piasas han sido infectadas.<sup>40</sup>

## Transmisión

En los mamíferos, los virus de la influenza se transmiten por vía aérea a través de la tos y el estornudo y por contacto a través de la rinorrea nasal, ya sea directa o a través de fomites.<sup>1,3,5,6,8,85-87</sup> El contacto directo y los ambientes cerrados favorecen la transmisión. Los virus de la influenza en mamíferos son relativamente lábiles, pero pueden persistir durante varias horas en moco seco.<sup>87</sup> Los virus de la gripe porcina se inactivan en estiércol de cerdo en un período entre 1 a 2.5 horas a una temperatura de entre 50 y 55 °C (122 y 131 °F), dos semanas a 20 °C (68 °F), y 9 semanas a 5 °C (41 °F).<sup>88</sup>

### Transmisión de los virus de la influenza entre especies

Normalmente, los virus de la gripe porcina circulan entre los cerdos, los virus de la influenza equina entre los solípedos, los virus de la influenza aviar entre las aves y los virus de la influenza humana entre las personas. Ocasionalmente, estos virus cruzan las barreras de especies. Generalmente, el virus no se adapta bien a las nuevas especies de huésped y no se puede transmitir de forma sostenida. Rara vez, la transmisión entre especies genera una epidemia en el nuevo huésped. Generalmente, para que haya una transmisión efectiva debe haber una nueva proteína hemaglutinina y/o neuraminidasa para evadir la respuesta inmunológica, además de proteínas virales que estén bien adaptadas a las células del nuevo huésped.<sup>55</sup>

En algunos casos, un virus ha causado un brote limitado o se ha establecido en una población después de ser transferido “en su totalidad” a una nueva especie de huésped. Un virus de influenza aviar podría haber sido responsable de la pandemia mortal de “gripe española” (H1N1) de 1918.<sup>89,90</sup> Se cree que los cerdos han adquirido su primer virus de influenza, el virus H1N1 clásico, en ese momento.<sup>6</sup> Durante la pandemia de 1918, el nuevo virus de influenza humana H1N1 fue transmitido entre personas y cerdos; los brotes en granjas familiares frecuentemente estuvieron seguidos por brotes inmediatos en sus piasas, y, a veces, los brotes en los cerdos estuvieron seguidos por enfermedades entre los humanos de la granja.<sup>19</sup> El secuenciamiento genético del virus humano, además de la cronología de las epidemias entre los humanos y los cerdos, respaldan el punto de vista de que este virus fue transmitido de las personas a los cerdos.<sup>6</sup> Los virus H1N1 circularon en ambas especies después de ese momento; sin embargo, los virus de las dos últimas poblaciones de huéspedes se diversificaron genéticamente.<sup>91,92</sup>

Los “saltos” entre especies se ven beneficiados si un virus nuevo se recombina con un virus de influenza que ya está adaptado a dicho huésped.<sup>58</sup> Por ejemplo, se espera que los virus de la influenza aviar o los virus de la gripe porcina se propaguen más rápidamente en los humanos si se recombinan con los virus de influenza humana. Dos de las últimas tres pandemias humanas parecen haber sido el resultado de la recombinación entre los virus de la influenza aviar y de la humana.<sup>2,55</sup> La recombinación puede ocurrir en las propias células del nuevo huésped.<sup>55,58,93</sup> También podría ocurrir en un huésped intermediario.<sup>2,6,55,58,93</sup> Los cerdos tienen receptores que pueden unirse a los virus de la gripe porcina, humana y aviar.<sup>2,5,6,8,9</sup> Por

esta razón, se los ha llamado “vasos mezcladores” para la formación de nuevos virus.

### Transmisión de los virus de gripe porcina a humanos

Las infecciones por el virus de la gripe porcina se han registrado esporádicamente en humanos.<sup>1,2,6,9,10,13-25,94</sup> La mayoría de estas infecciones ocurren luego del contacto directo con cerdos, pero los virus también pueden propagarse a las personas a través de otro huésped. Por ejemplo, un virus de la gripe porcina H1N1, que había infectado a una parvada de pavos fue transmitido luego a un técnico de laboratorio, el cual desarrolló signos respiratorios.<sup>6,95</sup> Se desconoce con qué frecuencia los virus de la gripe porcina infectan a las personas. Si la mayoría de las infecciones se asemejan a la influenza humana, pueden no ser investigadas o reconocidas como zoonosis. Antes de 2005, cuando se registró la gripe porcina en humanos en los EE.UU., se registró aproximadamente un caso por cada 1 ó 2 años a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention; CDC).<sup>17</sup> Desde diciembre de 2005 hasta febrero de 2009, se registraron 12 casos en el CDC.<sup>93</sup> Según evidencia serológica reciente, las infecciones por gripe porcina ocurren con regularidad en las personas que tienen contacto con cerdos.<sup>1,2,9,96-99</sup>

A pesar de que las infecciones por el virus de la gripe porcina parecen limitarse a una sola persona, algunas veces los casos son seguidos de algunas pocas infecciones entre personas que tienen contacto estrecho. En Checoslovaquia, se enfermaron cinco miembros de una familia y un trabajador de laboratorio.<sup>19</sup> De manera similar, varios trabajadores de la salud desarrollaron síntomas de influenza luego de estar en contacto con una mujer embarazada con gripe porcina en Wisconsin.<sup>19</sup> Un estudiante universitario transmitió el virus a su compañero de cuarto, el cual permaneció asintomático.<sup>13</sup> Hasta 2009, la transmisión más grande entre personas se registró en 1976, cuando aproximadamente 500 de 12,000 personas en una base militar en Fort Dix, Nueva Jersey fueron seropositivas a un virus de la gripe porcina.<sup>1,2,13,19</sup> Este virus permaneció limitado a la base y no se propagó a la comunidad vecina.

En 2009, un nuevo virus H1N1 con genes de origen porcino se estableció en las poblaciones humanas.<sup>83,100</sup> Análisis genéticos sugieren que este virus probablemente se transmitió a las personas hace muy poco tiempo y que podría haber estado circulando entre cerdos en alguna región que se desconoce durante años antes de emerger en humanos.<sup>29,30</sup> Desde diciembre de 2009, no se ha encontrado esta población porcina y se desconoce cómo los humanos adquirieron el nuevo virus H1N1.<sup>29</sup> No hay evidencias de que los cerdos desempeñen un rol importante en la propagación de este virus entre las personas,<sup>101</sup> pero las personas pueden estar involucradas en la diseminación del virus a los cerdos y otros animales.<sup>34,35,39,44,102</sup>

### Transmisión de los virus de gripe porcina a otras especies

Los virus de la gripe porcina también pueden infectar otras especies. Estos virus regularmente ocurren entre los pavos,<sup>1,3</sup> y recientemente se han registrado brotes en visones y hurones.<sup>11,12</sup> Los visones pueden haber estado expuestos por medio de la ingesta de tejidos porcinos sin cocinar en sus dietas.<sup>12</sup> A pesar de que se desconoce cómo se infectaron los hurones, el brote ocurrió cerca de la granja porcina.<sup>11</sup> Además, los hurones se alimentaban de pavo sin cocinar.

## Desinfección

Los virus de la influenza son susceptibles a muchos desinfectantes comunes, incluido el hipoclorito de sodio, el etanol al 70%, los agentes oxidantes, los compuestos de amonio cuaternario, los aldehídos (glutaraldehído, formaldehído), los fenoles, los ácidos, el yodo povidona y los solventes lípidos.<sup>3,87,103-</sup> También pueden inactivarse con una temperatura de 56 °C (133 °F) por un mínimo de 60 minutos (o mayores temperaturas en períodos más cortos de tiempo), o mediante la radiación ionizante o el bajo pH (pH 2).<sup>3,87,103,105,106</sup>

Para la desinfección del virus H1N1 nuevo en laboratorios, el CDC recomienda que los agentes utilizados para los virus de influenza humana, como los desinfectantes que contienen cloro, alcohol, peróxido, detergentes, iodóforos, compuestos fenólicos o de amonio cuaternario.<sup>107</sup>

## Infecciones en seres humanos

### Período de incubación

El período de incubación para la gripe porcina en las personas se desconoce; sin embargo, la influenza generalmente se vuelve evidente dentro de unos pocos días después de la exposición en todos los mamíferos. El período de incubación para el virus H1N1 nuevo que circula en los humanos parece ser de 2 a 7 días.<sup>108,109</sup>

### Signos clínicos

Debido a que se han descrito pocas infecciones por los virus de gripe porcina, se desconoce si los síntomas causados por estos virus difieren significativamente de la influenza humana.<sup>9</sup> Entre las infecciones por gripe porcina se encuentran los casos que siguen a continuación. Debe tenerse en cuenta que los casos graves o mortales son más propensos a ser investigados que los casos leves que se asemejan a la influenza humana estacional.

- Se reportó un brote localizado en Fort Dix, Nueva Jersey, en 1976. Un virus de la gripe porcina H1N1 se aisló de cinco reclutas con enfermedad en las vías respiratorias, incluso en uno que murió de neumonía.<sup>1,2,13</sup> Otras personas en la base pueden haberse enfermado con la misma infección.<sup>19,94</sup> La evidencia serológica sugiere que aproximadamente 500 personas del fuerte habían sido infectadas mediante la propagación entre personas. (Este virus no es el mismo involucrado en la pandemia de origen porcino H1N1 de 2009).
- Se reportó una enfermedad con síntomas de influenza en un estudiante universitario infectado por un virus H1N1 en 1979.<sup>13</sup> Hubo evidencia de que su compañero de cuarto se había infectado pero permaneció asintomático.
- En 1980, un niño pequeño sufrió una infección por un virus H1N1 con síntomas de influenza, pero se recuperó.<sup>13</sup> No hubo evidencias de propagación a su familia.
- Se aisló el virus de la gripe porcina (H1N1) de un niño inmunodeprimido con neumonía fulminante que murió en 1982.<sup>15</sup> En cinco personas que habían tenido contacto con el niño se encontró evidencia serológica de la posible infección, pero ésta no se propagó.
- En 1986, un virus H1N1 provocó una neumonía viral grave a una persona de 29 años que trabaja en un criadero de cerdos en los Países Bajos.<sup>21</sup> El granjero había estado en contacto

con cerdos que mostraban signos de una enfermedad respiratoria.

- En 1988, se aisló un virus de la gripe porcina H1N1 de una mujer embarazada que padecía neumonía viral en Wisconsin.<sup>20</sup> Aparentemente se infectó mientras atendía una feria de agricultura y murió al poco tiempo después de dar a luz. Varios trabajadores de la salud desarrollaron síntomas de influenza después de la exposición.<sup>19</sup>
- En 1991, un joven y sano cuidador de animales de laboratorio en Maryland murió de neumonía causada por un virus de la influenza H1N1.<sup>18</sup> Tenía un estrecho contacto con cerdos en el centro de investigación. El virus pareció recombinarse, pero todos los segmentos del gen se originaron en el virus de gripe porcina. Ninguna persona que haya tenido contacto con el cuidador se enfermó, y solo una persona fue seropositiva.
- En 1993, un virus de la gripe porcina H1N1 provocó neumonía viral grave en un niño de 5 años que vivía en un criadero de cerdos en los Países Bajos.<sup>21</sup>
- En 2004, en las Filipinas se aisló un virus asiático H1N2 de la gripe porcina de un hombre de 25 años con síntomas de influenza como fiebre alta, mareo y vómito ocasional.<sup>10</sup> Se recuperó sin complicaciones. No hay evidencias de transmisión entre personas.
- En 2005, se aisló un virus asiático de gripe porcina H1N1 de un niño de 4 años que padecía rinitis, fiebre y mialgia en Tailandia.<sup>10</sup> El niño se recuperó sin complicaciones, y no hubo evidencia de que el virus haya infectado a otras personas.
- En 2005, se recuperó un virus recombinante de la gripe porcina de un granjero con síntomas de influenza de Canadá.<sup>14</sup> El virus, que también se encontró en cerdos enfermos de la granja, era un virus triple recombinante H3N2 con genes de los virus de las influencias porcina, humana y aviar. Al individuo infectado se le administraron fármacos antivirales y éste se recuperó sin complicaciones. Otros trabajadores del criadero fueron tratados profilácticamente y no se enfermaron.
- En 2007, se aisló un virus de la gripe porcina H3N2 de un niño con una enfermedad respiratoria de Canadá.<sup>22</sup> El niño fue hospitalizado, pero se recuperó. No tenía contacto directo con animales, pero vivía en una granja comunitaria. Cuatro de los 7 miembros de su familia y 4 de las otras 46 personas en la granja tenían anticuerpos contra este virus.
- En noviembre de 2008, se registró un caso leve autolimitado de gripe porcina H1N1 en una mujer de 50 años que trabajaba en un criadero de cerdos en España.<sup>23</sup> El caso se diagnosticó solo porque el médico participaba de un programa de vigilancia de influenza y recogió una muestra de laboratorio para la identificación del virus.<sup>24</sup> El médico que atendió a la mujer informó que ésta tenía una enfermedad similar a la influenza poco tiempo después, pero no se le realizaron pruebas para detectar el virus. No se asociaron otros casos potenciales a esta infección.
- Entre 2005 y febrero de 2009, 11 infecciones humanas con virus de la gripe porcina recombinante H1N1 se registraron a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC).<sup>25</sup> Los síntomas incluyeron fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mialgia, falta de aire y conjuntivitis. Se hospitalizaron dos niños por deshidratación, pero se recuperaron sin otras

complicaciones. Dos pacientes, una mujer de 26 años anteriormente sana y una mujer de 48 años con asma y fumadora, experimentaron una enfermedad grave con neumonía y una insuficiencia respiratoria, pero se recuperaron. Nueve de los pacientes habían tenido contacto con cerdos por mucho tiempo, y se pensó que un caso había sido transmitido de persona a persona. Un paciente tenía tres familiares con sospechas no confirmadas de infecciones con virus de la gripe porcina.

Una revisión bibliográfica reciente resumió 49 casos de gripe porcina que habían sido documentados en revistas científicas desde abril de 2006 (incluso muchos de los casos descritos arriba), y un caso adicional identificado en un estudio permanente de la gripe porcina en granjeros.<sup>19</sup> Trece de los casos fueron tomados del brote de Fort Dix; los otros 37 se describieron como “casos en civiles”. Veinte de los 37 pacientes civiles estaban sanos al contraer el virus; otros presentaban condiciones de inmunosupresión incluyendo el cáncer y el embarazo. Cuatro casos involucraban al virus H3N2; el resto al virus H1N1. Se describieron todos los casos en la bibliografía, como enfermedad de las vías respiratorias superiores, enfermedad respiratoria grave o la neumonía. La mayoría de los pacientes se recuperaron, pero se reportaron siete muertes.

## Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En la mayoría de las personas, el nuevo virus H1N1 causa una enfermedad relativamente leve que se asemeja a la influenza humana estacional.<sup>80,82,109,110</sup> Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofrío, tos, dolor de garganta, rinorrea, malestar, dolor de cabeza y mialgia.<sup>80,82,109,111,112</sup> En un número significativo de casos se registraron vómitos y diarrea.<sup>82,109,111,112</sup> La mayoría de las personas tienen una enfermedad autolimitada y se recuperan en una semana.<sup>110</sup> La neumonía viral primaria grave y/o el síndrome agudo de dificultad respiratoria ocurren en un pequeño porcentaje de casos y pueden ser mortales.<sup>80,109,112-115</sup> Los pacientes que se enferman de gravedad normalmente comienzan a deteriorarse entre 3 y 5 días después de la aparición de los síntomas, y su condición se agrava rápidamente, normalmente provocando insuficiencia respiratoria dentro de las 24 horas.<sup>110,114</sup> Se puede observar insuficiencia en varios órganos.<sup>110,115</sup> Como otros virus de la influenza, el nuevo virus H1N1 también puede exacerbar enfermedades crónicas, especialmente las enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y algunos casos pueden complicarse con infecciones bacterianas secundarias.<sup>110,111,115,116</sup> Las enfermedades subyacentes, la corta edad y el embarazo aumentan el riesgo de padecer enfermedades graves.<sup>80,110,114,117-120</sup> Un importante número de casos graves o mortales se registraron en niños o adultos jóvenes sanos que normalmente no se hubieran considerado con un alto riesgo de sufrir complicaciones.<sup>80,110,114,117,118</sup>

## Transmisión

La mayoría de los virus de la gripe porcina se han transmitido solo, y a lo sumo, a unas pocas personas con las que se tiene contacto estrecho.<sup>13,15,19</sup> Se conocen dos brotes que tuvieron una propagación más extensa. Uno fue un brote localizado entre reclutas infectados por un virus H1N1 en una base militar en Fort Dix, Nueva Jersey.<sup>1,2,6,13,17</sup> Se infectaron y expusieron aproximadamente 500 personas de la base, que alberga a 12,000 personas; sin embargo, el virus no se propagó a la comunidad vecina.<sup>1,2,13</sup> La otra es la pandemia de H1N1 de 2009 en humanos.

## Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En el caso del nuevo (pandemia de 2009) virus H1N1, el período estimado de transmisión es de 1 día antes de la aparición de los signos hasta 7 días después del comienzo de la enfermedad.<sup>17,100</sup> Las personas pueden transmitir este virus durante el tiempo que estén enfermos, y en algunos casos, 2 ó 3 días después de que la fiebre se haya resuelto.<sup>17,121</sup> Los niños y las personas inmunodeprimidas pueden transmitir la infección durante un tiempo mayor.<sup>100</sup> Un estudio presentado en una reciente conferencia reveló que los ácidos nucleicos virales podrían detectarse en niños a través de las pruebas de reacción de la cadena de polimerasa en transcripción reversa (RT-PCR) en el período de 1 a 13 días después del estado febril; y que el virus podría aislarse durante 1 a 7 días.<sup>272</sup> Los humanos pueden transmitir el nuevo virus H1N1 tanto a animales como a personas. Aparentemente, las piaras de cerdos, pavos, hurones, félidos y perros se han infectado a través del contacto con humanos.<sup>34,35,39,41,44,45,47-51-54,102</sup>

## Pruebas de diagnóstico

### Virus de la gripe porcina

Las infecciones por influenza A pueden diagnosticarse por aislamiento del virus. Los virus pueden aislarse en líneas celulares o embriones de pollos, identificados mediante pruebas de inhibición de la neuraminidasa y hemaglutinación o mediante pruebas de RT-PCR.<sup>1,2,5,56</sup> Los ácidos nucleicos pueden detectarse en secreciones respiratorias mediante RT-PCR, y los antígenos virales pueden encontrarse mediante inmunofluorescencia o ensayos inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).<sup>56,122</sup> Las infecciones pueden diagnosticarse retrospectivamente por serología con un aumento de cuatro veces en el título.<sup>122,123</sup> Debido a que no se espera que los seres humanos tengan anticuerpos contra los virus de la gripe porcina, un solo título podría ser sugerente. Una prueba de influenza que resulta positiva para la influenza A, pero no detecta las hemaglutininas en los virus comunes de la influenza humana indica la existencia un virus de la influenza nuevo, posiblemente zoonótico.<sup>123</sup>

### Nuevo virus H1N1 de origen porcino

Las infecciones por el nuevo virus H1N1 pueden confirmarse a través de las pruebas RT-PCR o el aislamiento del virus de las secreciones respiratorias.<sup>122,124</sup> Se deben recoger muestras tan pronto como sea posible después del comienzo de la enfermedad. Las pruebas actuales de inmunofluorescencia o antígeno rápido para detectar la influenza humana no distinguen otros virus de la influenza humana del nuevo virus H1N1.<sup>122,124</sup> La serología se utiliza en la actualidad principalmente en epidemiología e investigación.<sup>122</sup>

## Tratamiento

Los cuidados de sostén para la influenza que no presenta complicaciones en humanos incluyen los líquidos y el reposo. La mayoría de las persona infectadas con el virus H1N1 nuevo se recupera dentro de una semana sin tratamiento adicional.<sup>110,125</sup> Los casos más graves, o las infecciones de las personas que presentan un riesgo elevado de complicaciones, son tratados con medicamentos antivirales.<sup>125,126</sup> Cuatro medicamentos (amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir) son activos contra algunos virus de influenza A.<sup>56,85-87,127</sup> Se pueden realizar pruebas para determinar la susceptibilidad al medicamento de cada virus. El virus H1N1

nuevo que circuló entre los seres humanos en 2009 es resistente a la amantadina y la rimantadina (adamantanes), pero normalmente es sensible al oseltamivir y al zanamivir.<sup>111,126,128,129</sup> Las cepas resistentes al oseltamivir se han registrado esporádicamente; sin embargo, actualmente son poco frecuentes.<sup>80,128</sup> Los medicamentos antivirales son más eficaces si el tratamiento se inicia dentro de las primeras 48 horas de la enfermedad,<sup>56,85-87,127</sup> pero estos medicamentos también pueden usarse más adelante en algunos casos.<sup>125,126</sup> Pueden ocurrir efectos colaterales como episodios neuropsiquiátricos.<sup>86,125</sup> La internación y la terapia de apoyo extensivo también son necesarias en algunos casos,<sup>80,109,112-115</sup> y puede ser necesario la administración de antibióticos para controlar las infecciones bacterianas secundarias.<sup>110,116</sup> Las recomendaciones actuales para el tratamiento de las infecciones con el nuevo virus H1N1, incluido el uso de medicamentos antivirales, están disponibles en el sitio web del CDC y la Organización mundial de la salud (OMS) World Health Organization (WHO) (consulte Recursos de Internet).<sup>125,126</sup>

## Prevención

### *Prevención contra la infección de los virus de influenza encontrados en cerdos*

Una buena higiene y sanidad, lo que incluye un frecuente lavado de las manos, puede ayudar a prevenir las infecciones humanas por los virus de la gripe porcina. La indumentaria de protección, que incluye los guantes y demás equipamiento de protección personal, también puede reducir la exposición. Al investigar un posible brote del nuevo virus H1N1 2009 en cerdos, la Agencia canadiense de inspección de alimentos (Canadian Food Inspection Agency, CFIA) recomienda que los veterinarios usen mascarillas N95, protección para los ojos, guantes, overoles impermeables e indumentaria y calzado de protección, además de la buena higiene y desinfección.<sup>101</sup>

No hay indicios de que el virus de la gripe porcina pueda adquirirse al comer cerdo bien cocido.<sup>130,131</sup> En los cerdos, los virus de la influenza se replican en los pulmones y en el tracto de las vías respiratorias superiores, y normalmente no ocurren fuera de estos tejidos (por ej. en la carne).<sup>81</sup> Como medida preventiva, deben seguirse las medidas normales de seguridad como el lavado de las manos antes y después de manipular carne cruda, la prevención de la contaminación cruzada de alimentos o las superficies utilizadas en la preparación de comidas, y el uso de agua jabonosa caliente para lavar superficies contaminadas.<sup>292</sup> Los virus de la influenza también se mueren al desinfectar las tablas para cortar con 1 cucharada de lejía en un galón de agua, y al cocinar el cerdo a una temperatura interna de 160 °F (71.1 °C).<sup>130</sup>

### *Prevención contra la infección por el nuevo virus H1N1 que circula entre los humanos*

Las medidas preventivas incluyen recomendaciones como evitar el contacto estrecho (aproximadamente 6 pies) con personas que padezcan enfermedades similares a la gripe, así como lavarse frecuentemente las manos, evitar tocarse innecesariamente los ojos, la nariz o la boca con las manos y otras medidas lógicas de higiene.<sup>17,100,132</sup> Para proteger a otros, se deben taponar la nariz y la boca al toser y estornudar.<sup>17,100,132</sup> La actual vacuna contra la influenza humana estacional parece tener una reactividad cruzada escasa o nula contra las cepas H1N1,<sup>133</sup> pero las vacunas contra el nuevo virus H1N1 están disponibles desde el otoño de 2009. En los lugares donde se cuente con cantidades limitadas de esta vacuna, se deben tener en cuenta a los grupos de riesgo

específicos para que éstos reciban la vacuna primero.<sup>134</sup> Pueden utilizarse fármacos antivirales para profilaxis en algunas poblaciones de alto riesgo luego de la exposición.<sup>135</sup> En otros casos, las personas pueden monitorearse y tratarse al experimentar el primer signo de enfermedad.<sup>135</sup> El sitio web de CDC contiene información detallada de las recomendaciones actuales.<sup>135</sup>

En las regiones en donde las infecciones por el nuevo virus H1N1 son comunes, las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones deben evitar los lugares muy concurridos o el contacto estrecho con otras personas.<sup>136</sup> Los CDC actualmente recomiendan que toda persona infectada por el nuevo virus H1N1 y toda persona que padezca una enfermedad similar a la gripe no diagnosticada debe limitar el contacto con otras personas y permanecer en su casa salvo en caso de necesidad (por ejemplo, para recibir atención médica).<sup>100,137,138</sup> Los CDC han publicado pautas específicas para realizar el autoaislamiento y el tratamiento, además de recomendaciones para adoptar medidas de control de la infección en ambientes sanitarios (consulte los Recursos de Internet).<sup>111,113,138,139</sup> Las personas que permanecen en su casa deben minimizar el contacto con otras personas de su familia durante la enfermedad.<sup>139</sup> Ya no se recomienda el uso de las máscaras faciales y los respiradores dentro de las casas, comunidades o ambientes de trabajo no sanitarios, pero las personas que estén en riesgo de sufrir complicaciones pueden utilizarlos en forma voluntaria.<sup>132</sup> Para evitar la transmisión del virus a los cerdos, toda persona que padezca una enfermedad similar a la gripe debe evitar el contacto con esta especie. Además, se deben extremar los cuidados para evitar la propagación del virus a otros animales, particularmente los pavos, los hurones, los gatos (tanto domesticados como otros felinos) y los perros.

Las Guías para el trabajo de laboratorio con el nuevo virus H1N1 han sido actualizadas, y son menos estrictas que las empleadas durante las primeras etapas del brote cuando poco se entendía cuál era el riesgo para los humanos. Algunos procedimientos de diagnóstico simples pueden realizarse con protección contra salpicaduras y precauciones normales de laboratorio; los procedimientos más complejos requieren el uso de una cabina de bioseguridad Clase II en un laboratorio BSL-2.<sup>107</sup> Los CDC brindan recomendaciones sobre los equipos de protección personal y más información detallada.<sup>107</sup>

## Morbilidad y mortalidad

Se desconoce la prevalencia general de las infecciones por el virus de la gripe porcina en humanos; sin embargo, la evidencia serológica sugiere que la exposición puede ser relativamente común entre las personas que trabajan con cerdos.<sup>1,2,9,96-99</sup> Se han reportado infecciones por gripe porcina en trabajadores de criaderos, trabajadores de laboratorio y visitantes de ferias de agricultura o exposiciones de ganado y en un empaquetador de carne.<sup>19</sup> Entre las infecciones no asociadas al contacto porcino se han incluido ejemplos de una transmisión limitada entre personas y algunos casos publicados sin una clara relación con los cerdos.<sup>13,19,25</sup> La mayoría de los casos esporádicos de gripe porcina han sido relativamente leves y algunos pueden haber sido asintomáticos, pero se reportaron algunas enfermedades graves y unas pocas muertes.<sup>1,2,10,13-15,18-25</sup> Durante el brote en la base militar de Fort Dix, una persona murió de neumonía, se reportaron al menos doce casos adicionales de probable gripe porcina, se sospecharon otros casos probables y se encontró evidencia serológica de infección en aproximadamente 500 de las 12,000 personas de la base.<sup>1,2,13,19,94</sup> Según un informe, de los otros 37 casos adicionales reportados en la bibliografía, seis casos fueron

mortales.<sup>19</sup> Cuatro de estos pacientes tenían neumonía viral primaria, uno tenía una infección bacteriana secundaria y uno tenía un compromiso extenso de los órganos abdominales.<sup>19</sup> Dos pacientes que murieron se describieron como anteriormente sanos, uno era una embarazada y dos estaban inmunodeprimidos con cáncer.<sup>1,2,13,15,18,19</sup> No se conoció el estado de salud de una persona. Entre 2005 y 2009, en una serie de 11 infecciones causadas por los virus Norteamericanos de la gripe porcina H1N1 recombinante triple, dos niños fueron hospitalizados por deshidratación y se reportaron enfermedades graves en una mujer de 26 años anteriormente sana y en una fumadora de 48 años con asma.<sup>25</sup> Todos los pacientes en este estudio se recuperaron.

## Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El brote inicial del nuevo virus H1N1 ocurrió en México en abril.<sup>17,26,27,82,140-142</sup> A esto le siguió la identificación del virus entre los viajeros en otros países y luego el reconocimiento de una transmisión entre personas sostenida fuera de México.<sup>26,27,140-142</sup> En junio, se declaró una pandemia humana.<sup>143</sup> A partir del 27 de noviembre de 2009, se informaron más de 622,000 casos y 7,800 muertes a la Organización Mundial de la Salud.<sup>144</sup> Debido a que muchos países no siguen contando o reportando los casos individuales, se subestima el número de casos, particularmente aquellos que son leves.<sup>83,129,144</sup>

Durante la etapa inicial del brote se reportaron casos tanto en el hemisferio norte como en el sur. Sin embargo, al igual que otros virus de la influenza humana, el nuevo virus H1N1 se ha transmitido más ampliamente durante la tradicional estación de gripe, la cual comienza en otoño. Como este virus emergió en abril, esto ocurrió primero en el hemisferio sur. Durante la estación de gripe en el hemisferio sur, los índices de hospitalización reportados por varios países oscilaron entre 2.0 y 31.8 en una población de 100,000 habitantes.<sup>119</sup> El índice de mortalidad en el hemisferio sur fue relativamente bajo, con menos de una muerte cada 100,000 personas en la mayoría de los países; algunos países reportaron índices de mortalidad entre 0 y 36.1 en una población de un millón de personas.<sup>119</sup> En Victoria, Australia, se cree que aproximadamente el 5% de la población se enfermó, y el 0.3% de las personas infectadas fueron hospitalizadas; el 20% de los pacientes hospitalizados transferidos a una unidad de terapia intensiva.<sup>115</sup> En Victoria, el 85% de estos pacientes gravemente enfermos sobrevivió.<sup>115</sup> En Taiwán, el índice de mortalidad entre 91 pacientes hospitalizados fue de aproximadamente el 10%.<sup>145</sup> En Nueva Gales del Sur, Australia, el índice de mortalidad general de la influenza fue menor que en años anteriores, pero se vieron enfermedades graves en algunos grupos de alto riesgo.<sup>119</sup> Perú reportó 8,381 casos confirmados y 143 muertes, la mayoría (75%) en personas con otros problemas de salud.<sup>119</sup> Un número pequeño de infecciones por H1N1 pueden ser asintomáticas.<sup>119</sup> La transmisión del nuevo virus H1N1 parece haber disminuido normalmente después de la estación de gripe en las regiones templadas del hemisferio sur.<sup>129</sup> La temporada de gripe de otoño en el hemisferio norte ha sido muy activa en su etapa inicial.<sup>83,129,144,146</sup> El impacto del nuevo virus H1N1 ha sido mayor entre los indígenas tanto en el hemisferio norte como en el sur, con índices de hospitalización y mortalidad entre 3 y 7 veces mayores que en los grupos no indígenas.<sup>119</sup>

Si bien la mayoría de los casos fueron leves y sin complicaciones, la neumonía viral ha sido una preocupación importante causada por este virus.<sup>80,110,114,145</sup> Las infecciones bacterianas secundarias también han provocado algunos casos graves y algunas muertes.<sup>110,116</sup> El riesgo de contraer una

enfermedad grave ha sido mayor en niños menores a los 2 años de edad (especialmente niños pequeños menores a un año), mujeres embarazadas, personas con enfermedades subyacentes como enfermedad respiratoria crónica o algunos trastornos cardiovasculares, personas inmunodeprimidas y personas obesas.<sup>80,110,112,114,115,117-120,129,132,145,146</sup> La infección por VIH se ligó a una enfermedad más grave en Sudáfrica,<sup>119</sup> pero los datos de otros países sugieren que no es necesariamente el caso de las personas infectadas por VIH que están recibiendo fármacos antirretrovirales.<sup>80</sup> Excepcionalmente, también se han reportado casos graves o mortales entre algunas personas jóvenes anteriormente sanas, las que comúnmente no se consideran de alto riesgo.<sup>80,82,112,114,115,117,118,129,146</sup> El porcentaje de pacientes hospitalizados que no tenían trastornos preexistentes significativos varía aproximadamente entre el 24 y el 59% dependiendo del país y los trastornos definidos como predisponentes.<sup>109,146,147</sup> Algunas personas mayores pueden tener alguna inmunidad contra el nuevo virus H1N1,<sup>148,149</sup> y este grupo ha tenido índices de morbilidad menores a los esperados, pero estas personas son más propensas a tener síntomas graves en caso de enfermarse.<sup>80,100,110,114,119</sup>

A los fines de comparación, el índice de morbilidad de la influenza estacional es alto, pero las infecciones sin complicaciones de los virus de la influenza humana son rara vez mortales en los individuos sanos.<sup>1,55,56,87,150</sup> Las infecciones con los virus de influenza estacional son más graves en los ancianos, los niños (particularmente los niños pequeños), las personas con enfermedades respiratorias o cardíacas y las personas inmunodeprimidas.<sup>56,85-87</sup> Las muertes por influenza son generalmente el resultado de una neumonía o de la exacerbación de un cuadro cardiopulmonar o cualquier otra enfermedad crónica.<sup>86</sup> Durante las pandemias de influenza, los índices de mortalidad y morbilidad pueden aumentar drásticamente en todos los grupos de edades.<sup>1,2,8,56,58,86</sup> Después de una pandemia, el virus de influenza normalmente se establece en la población y circula por años.<sup>58</sup>

## Infecciones en animales

### Especies afectadas

Los virus de la gripe porcina afectan principalmente a los cerdos, pero también pueden causar enfermedades en los pavos.<sup>1,3</sup> Recientemente, se han descrito brotes en hurones y visones.<sup>11,12</sup> Un virus de la gripe porcina H1N1, que era avirulento para las aves de corral y los cerdos, se aisló de un pato en Hong Kong.<sup>151</sup> Se han reportado infecciones experimentales en crías.<sup>152</sup>

### Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El nuevo virus H1N1 ha infectado a cerdos y pavos.<sup>31-46,53,84,153</sup> Se han reportado unos pocos casos en hurones domésticos, gatos, un guepardo en un zoológico, y perros.<sup>47-52,54</sup> Se han establecido infecciones experimentales en hurones, ratones y macacos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*).<sup>112,149,154</sup> En un experimento, los pollos expuestos a cerdos infectados no se infectaron.<sup>155</sup>

### Período de incubación

Los signos clínicos normalmente aparecen dentro de 1 a 3 días en los cerdos infectados con la mayoría de los virus de gripe porcina.<sup>1,3-5</sup> Los cerdos que fueron experimentalmente infectados con el Nuevo virus H1N1 desarrollaron signos clínicos a partir del tercer día posterior a la inoculación.<sup>155</sup>

## Signos clínicos

La gripe porcina es una enfermedad aguda de las vías respiratorias superiores que se caracteriza por una variedad de signos clínicos, los que pueden incluir fiebre, letargo, anorexia, pérdida de peso y dificultad al respirar.<sup>1-5,81</sup> La tos puede ocurrir en las últimas etapas de la enfermedad.<sup>2,81</sup> También pueden observarse estornudo, rinorrea, conjuntivitis y abortos.<sup>2,4,5</sup> Algunos brotes son más graves que otros, y los virus de la gripe porcina pueden circular en cerdos con pocos signos clínicos o con ningún signo.<sup>1,2,7,8</sup> Dentro de las complicaciones se encuentran las infecciones bacterianas o virales.<sup>2,4,5</sup> Ocasionalmente se observa bronconeumonía grave, potencialmente mortal.<sup>3</sup>

Los pavos infectados por los virus de la influenza pueden desarrollar enfermedades respiratorias, disminuir la producción de huevos o producir huevos anormales.<sup>3</sup>

En los hurones que fueron infectados naturalmente con un virus de gripe porcina H1N1 recombinante, los signos clínicos incluyeron estornudos, tos, costras en la nariz y los ojos y disnea.<sup>11</sup> Los visones infectados naturalmente con un virus canadiense triple recombinante H3N2 presentaron signos respiratorios que incluyeron neumonía con una mortalidad aumentada particularmente en las fincas donde los visones se habían infectado también por otros patógenos.<sup>12</sup>

### Nuevo virus H1N1 de origen porcino

Una gran cantidad de rebaños de cerdos se han infectado con el nuevo virus H1N1 que circula en humanos.<sup>31-42,45,46,84,153</sup> La enfermedad ha sido leve, con mortalidad baja o nula, y los signos clínicos se han parecido a los provocados por otros virus de la gripe porcina.<sup>31,34,36,39,41,44,84,156</sup> Se han reportado tos, rinorrea, fiebre, debilidad y apetito disminuido.<sup>34,38,39,42,44,102</sup> En algunos rebaños también se han observado abortos o diarrea.<sup>34,42</sup> Los cerdos infectados experimentalmente han desarrollado una enfermedad leve con rinorrea, estornudos y fiebre como los signos más importantes.<sup>155,157</sup> Se reportó diarrea en algunos animales infectados experimentalmente.<sup>155</sup> En un estudio, los cerdos miniatura permanecieron asintomáticos a pesar de excretar el virus.<sup>149</sup>

Las parvadas de pavos infectadas que se observaron en Chile y Canadá experimentaron solamente una disminución en la producción de huevos y una reducción en la calidad de los huevos, sin mortalidad ni otros signos clínicos.<sup>45,46</sup> En una parvada de pavos en los EE.UU. también se reportó una disminución en la producción de huevos.<sup>53</sup>

Se han reportado enfermedades respiratorias en hurones infectados naturalmente; los signos clínicos incluyeron fiebre, tos, estornudo, rinorrea y debilidad.<sup>47,50</sup> En algunos hurones infectados experimentalmente se reportó letargo, disminución del apetito, estornudo, rinorrea y piel erizada.<sup>112</sup> En otro estudio experimental, el letargo y la pérdida de peso fueron los signos más evidentes, y los estornudos fueron poco frecuentes.<sup>154</sup>

En el caso de los gatos, se han descrito signos en las vías respiratorias superiores que incluyeron estornudo y tos.<sup>51</sup> Un gato se volvió disneico y gravemente enfermo y otro gato murió.<sup>51</sup> Algunos gatos con enfermedades respiratorias no tuvieron fiebre.<sup>51</sup> Hay poca información sobre casos en perros, pero el nuevo virus H1N1 fue aislado de animales enfermos en China.<sup>52</sup>

## Transmisión

Los virus de la gripe porcina se transmiten fácilmente entre los cerdos. Estos virus normalmente se encuentran únicamente

en las secreciones respiratorias.<sup>81</sup> En un grupo de cerdos infectados experimentalmente, se encontró un virus de gripe porcina en las heces de un solo animal; sin embargo, no hay pruebas de que estos virus puedan replicarse en el tracto intestinal.<sup>81,158</sup> La excreción del virus puede comenzar dentro de las 24 horas de la infección, y normalmente continúa por 7 a 10 días.<sup>5,6,8</sup> En un cerdo se ha registrado excreción de hasta cuatro meses, a pesar de que es poco común.<sup>6,8</sup>

### Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En los cerdos que fueron infectados experimentalmente con el nuevo virus H1N1, PCR pudo detectar ácidos nucleicos a partir del día 1 después de la inoculación (dos días antes del desarrollo de los signos clínicos), y el virus pudo ser aislado desde el día 3 al 11 después de la inoculación.<sup>155</sup> Los estudios del Departamento de Agricultura de EE.UU., que no han sido publicados todavía, no han detectado el nuevo virus H1N1 en los tejidos porcinos, excepto en el tracto respiratorio.<sup>159,160</sup>

## Lesiones post mortem [Haga clic aquí para ver las imágenes](#)

### Gripe porcina

En las infecciones sin complicaciones, las lesiones macroscópicas son principalmente las de la neumonía viral.<sup>2</sup> Las partes afectadas de los pulmones están deprimidas y consolidadas, son de color rojo oscuro a rojo púrpura y están profundamente demarcadas.<sup>2,4</sup> Pueden encontrarse lesiones en la totalidad de los pulmones, pero son normalmente más amplias en las regiones ventrales.<sup>2,4</sup> Otras partes de los pulmones pueden estar pálidas y enfisematosas.<sup>4</sup> Las vías respiratorias están frecuentemente dilatadas y llenas de exudado mucopurulento.<sup>4</sup> Los ganglios linfáticos bronquiales y mediastinales son típicamente edematosos pero no están congestionados.<sup>2,4</sup> También pueden observarse edema pulmonar grave y pleuritis serosa o serofibrinosa.<sup>4</sup> Algunas cepas de los virus de la gripe porcina producen lesiones más marcadas que otras.<sup>2</sup> En un brote de enfermedad grave en porcinos se reportó linfadenopatía, congestión hepática y consolidación pulmonar generalizadas.<sup>1</sup>

### Nuevo virus H1N1 de origen porcino

En cerdos infectados experimentalmente por el nuevo virus H1N1 se observaron las lesiones típicas de la gripe porcina en los pulmones, que incluyeron parénquima pulmonar difuso no colapsado, textura parecida a la goma y áreas de bronquioneumonía.<sup>155</sup> Las únicas lesiones que se observaron en los pavos fueron salpingitis, peritonitis y desarrollo folicular interrumpido.<sup>45</sup>

## Pruebas de diagnóstico

La gripe porcina puede diagnosticarse mediante el aislamiento del virus, la detección de antígenos o ácidos nucleicos y la serología. Los virus de la influenza en mamíferos pueden aislarse en huevos de pollos embrionados.<sup>2,5</sup> Los virus de la gripe porcina con frecuencia se recuperan en células renales caninas Madin-Darby, pero también pueden utilizarse otros tipos de células.<sup>5</sup> Estos virus pueden aislarse de los tejidos del pulmón en la necropsia y de los exudados nasales y faríngeos realizados a cerdos gravemente enfermos.<sup>3-5</sup> La recuperación de un animal con fiebre es mejor entre 24 y 48 horas después del comienzo de la enfermedad.<sup>5</sup> Los aislamientos de los virus pueden subclasificarse mediante las pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de la neuraminidasa o mediante las pruebas de RT-PCR.<sup>2,5</sup>

La inmunofluorescencia puede detectar antígenos en tejido fresco del pulmón, las células epiteliales nasales o el lavado broncoalveolar.<sup>2,5</sup> Entre otras pruebas de detección de antígenos se encuentran la inmunohistoquímica en ELISA.<sup>2,5</sup> Los ensayos de RT-PCR se utilizan para detectar ARN viral.<sup>2,5</sup>

La serología de muestras tomadas en pares pueden diagnosticar la gripe porcina en forma retrospectiva.<sup>4,5</sup> La prueba de inhibición de hemaglutinación, que es específica por subtipo, es la que se utiliza con mayor frecuencia.<sup>2,4,5</sup> No puede detectar nuevos virus.<sup>2</sup> Se encuentran disponibles equipos de pruebas de ELISA. Entre las pruebas serológicas raramente utilizadas en porcinos se incluyen las pruebas de inmunodifusión en gel de agar, la prueba de anticuerpo fluorescente indirecto y la neutralización del virus.<sup>5</sup>

## Tratamiento

Los animales con influenza normalmente son tratados con atención de apoyo y descanso.<sup>4</sup> Pueden usarse antibióticos para controlar las infecciones secundarias. Los medicamentos antivirales generalmente no se administran a animales.

## Prevención

### *Virus comunes de la gripe porcina*

Hay vacunas disponibles para algunas infecciones por virus de influenza.<sup>1,3-5</sup> Estas vacunas no siempre previenen la infección o la excreción del virus, pero si ocurre la enfermedad, ésta es generalmente más leve. Las vacunas de la influenza pueden cambiar periódicamente para reflejar los subtipos y cepas actuales en el área geográfica. En general, los virus porcinos muestran una variación antigénica menor que los virus humanos, y estas vacunas se cambian con menor frecuencia.<sup>2,3,81</sup>

Debido a que la influenza normalmente se introduce en un centro, en un animal infectado, el aislamiento de los cerdos adquiridos recientemente puede disminuir el riesgo de transmisión al resto de la piara.<sup>2-4,6,8</sup> También son importantes las buenas prácticas de bioseguridad para prevenir la transmisión en fómites y vectores mecánicos.<sup>4</sup> Una vez que una piara se ha infectado, el virus normalmente persiste en la piara y causa brotes periódicos en los animales jóvenes y otros credos susceptibles; sin embargo, un buen manejo puede disminuir la gravedad de la enfermedad.<sup>1,2,4,6,8</sup> Las piaras de cerdos infectados pueden librarse de los virus de la influenza mediante despoblación.<sup>6,8</sup>

### *Virus de la influenza de humanos, aves y otras especies*

Los cerdos pueden infectarse con virus de influenza humana y aviar. También se han registrado infecciones con virus equinos H3N8 entre los cerdos en China.<sup>161</sup> Se debe proteger a los cerdos de estos virus tanto como sea posible, ya que puede establecerse en las poblaciones porcinas o recombinarse para generar nuevas variantes de gripe porcina. Las aves, que pueden transportar virus de influenza aviar asintóticamente, deben ser excluidos de las instalaciones porcinas. Estos virus se encuentran especialmente en aves acuáticas, zancudas silvestres y aves de corral, pero también pueden ocurrir en otras especies aviarias.<sup>1-3,8,57,162-165</sup> Los virus de influenza aviar pueden sobrevivir por largos períodos en ambientes acuáticos,<sup>105,166</sup> y se debe impedir que los cerdos tengan contacto con el agua donde nadan las aves acuáticas. Para prevenir que los virus de influenza humana ingresen a la piara, los trabajadores porcinos que están enfermos deben evitar el contacto con los cerdos, y se debe restringir la entrada

del público durante la realización de operaciones con porcinos.<sup>167</sup> Se fomenta la vacunación de los trabajadores porcinos contra la influenza humana para reducir el riesgo de recombinación entre estos virus y los virus de gripe porcina.<sup>167</sup>

Además, es necesario mantener medidas de bioseguridad para proteger a los cerdos de otros virus de influenza en fómites.

### *Nuevo virus H1N1 de origen porcino*

Para evitar la transmisión del nuevo virus H1N1 a la piara, toda persona que padezca una enfermedad similar a la gripe debe evitar el contacto con los cerdos.<sup>167,168</sup> Los trabajadores que han estado expuestos a la influenza deberían permanecer lejos de los credos hasta que hayan sido visto por un profesional médico.<sup>168</sup> Es importante mantener excelentes condiciones de limpieza, desinfección e higiene, especialmente lavarse las manos y los brazos antes y durante el trabajo con los cerdos.<sup>130</sup> Se recomienda usar indumentaria específica para las tareas de granja.<sup>167</sup> Como mínimo, se debe usar calzado especiales mientras se trabaja en la granja.<sup>167</sup> La Agencia canadiense de inspección de alimentos ha publicado recomendaciones de bioseguridad, incluidos períodos de espera antes de visitar otras piaras, para los veterinarios que examinan piaras que pueden estar infectadas (consulte Recursos de Internet).<sup>101</sup>

Las buenas medidas de bioseguridad pueden ayudar a prevenir el ingreso del nuevo virus H1N1 y otros virus a la granja. Como recordatorio, sólo los trabajadores y vehículos esenciales deben poder ingresar a las instalaciones, y los vehículos y equipos no deben usarse en diferentes granjas.<sup>130,167,168</sup> Si se debe visitar otra granja, o si un vehículo que visita otras granjas porcinas ingresa a la propiedad, es fundamental realizar tareas de limpieza y desinfección inmediatas.<sup>130</sup> Las instalaciones y los equipos porcinos deben ser limpiados y desinfectados regularmente para prevenir la propagación de la enfermedad, y se debe optimizar la ventilación.<sup>101,167,168</sup> Los beneficios de la vacunación deben discutirse con un veterinario porcino; es incierto el nivel de protección que brindan las vacunas porcinas actuales contra de la nueva cepa de H1N1 que circula entre los humanos.<sup>101,167,168</sup>

Los animales enfermos deben ser identificados y aislados lo antes posible.<sup>101,168</sup> Se debe informar de inmediato a un veterinario porcino a las autoridades gubernamentales pertinentes acerca de las piaras que pueden estar infectadas con el nuevo virus H1N1. Algunos países pueden implementar controles de movimiento, cuarentenas y otras medidas para prevenir que el nuevo virus H1N1 se propague entre los cerdos.<sup>40,42,43</sup> Cuando se encuentra una piara infectada, es necesario determinar la fuente de infección, y se debe investigar la posible transmisión a otras piaras.

## Morbilidad y mortalidad

La influenza fue una causa importante de una enfermedad respiratoria aguda en los cerdos de finalización. En los EE.UU. aproximadamente entre el 25 y el 33% de los cerdos de finalización de 6 y 7 meses y el 45% de los cerdos de reproducción tienen anticuerpos contra el clásico virus porcino H1N1.<sup>1,8</sup> En otros países también se han reportado altos índices de seroprevalencia a los virus de la gripe porcina.<sup>1,2,8,169</sup>

Los virus de la gripe porcina normalmente se introducen a una piara a través de un animal infectado.<sup>3,4,6,8</sup> En una piara infectada recientemente, hasta el 100% de los animales pueden enfermarse, pero la mayoría se recupera en un lapso de tiempo entre 3 y 7 días, si no hay infecciones bacterianas secundarias u otras complicaciones.<sup>2-5</sup> En los casos sin complicaciones, el

índice de letalidad ha variado de menos de 1% a 4%.<sup>1,3,4</sup> Una vez que el virus se ha introducido, normalmente persiste en la pira.<sup>1,2,6,8</sup> Con frecuencia se observan brotes anuales y, en las regiones templadas se producen principalmente durante los meses más fríos.<sup>1,2,4,6,8</sup> Muchas de las infecciones ocurridas en las piras infectadas en forma endémica son subclínicas; los signos típicos de la influenza aparecen en solo el 25% al 30% de los cerdos.<sup>2,6,8</sup> Los anticuerpos maternos disminuyen la gravedad de la enfermedad en cerdos jóvenes.<sup>2</sup> Los virus pueden también infectar a la pira con signos clínicos escasos o nulos.<sup>1,2,6,8</sup>

Las epizootias de influenza pueden producirse si un virus infecta a una población sin inmunidad al virus, o si la infección se ve exacerbada por otros factores como la ganadería, el estrés y las infecciones secundarias deficientes o el clima frío.<sup>1,6,8</sup> En su forma epizootica, el virus se propaga rápidamente en cerdos de todas las edades.<sup>5</sup> En la epizootia de 1918, millones de cerdos desarrollaron influenza y miles de infecciones fueron mortales.<sup>1,2,7</sup>

Poco se sabe acerca de los índices de morbilidad y mortalidad en las especies no porcinas. En un brote causado por un virus de gripe porcina triple recombinante H1N1 en hurones, el índice de morbilidad fue del 8% y el índice de mortalidad fue del 0.6%.<sup>11</sup>

## Nuevo virus H1N1 de origen porcino

El virus H1N1 que está circulando en humanos parece causar enfermedades leves en los cerdos.<sup>34,38,39,156</sup> Se han reportado índices de morbilidad menores a 1% y hasta 90%, pero la mortalidad ha sido escasa o nula.<sup>33-35,38,39,42-44,84,102</sup> Los estudios experimentales apoyan esta posición; no se han reportado muertes entre los cerdos infectados experimentalmente.<sup>149,155,157</sup>

El efecto principal en los pavos puede ser una disminución en la producción de huevos. En una parvada de pavos en Chile, el índice de morbilidad fue de 61%, pero no se observaron muertes.<sup>45</sup> La producción de huevos de esta parvada bajó de 70% a 31%. De manera similar, la producción de huevos bajó aproximadamente el 80% en las parvadas de pavos afectadas en Canadá.<sup>46</sup> Si bien hubo un leve aumento en la mortalidad de la parvada en el último caso, este hecho pudo no haber estado relacionado a una infección por H1N1.<sup>170</sup> Se reportaron una disminución en la producción de huevos y ninguna muerte en una parvada de pavos en los EE.UU.<sup>53</sup>

Pocos gatos, hurones domésticos y perros se han infectado naturalmente por el nuevo virus H1N1.<sup>47-52</sup> Varios hurones se recuperaron, pero uno murió.<sup>47,48,50</sup> Un gato infectado murió, otro desarrolló una enfermedad grave con disnea, pero se recuperó con atención médica, y algunos gatos aparentemente tuvieron casos más leves.<sup>49,51</sup> Los estudios experimentales realizados en ratones, hurones y primates no humanos sugieren que este virus podría causar una patología pulmonar y/o signos clínicos más graves que los virus humanos estacionales H1N1 que la enfermedad podría durar más tiempo.<sup>112,149,154</sup>

## Recursos en internet

Canadian Food Inspection Agency. H1N1 Flu Virus (Human Swine Influenza) Questions and Answers [includes biosecurity and waiting period recommendations for veterinarians examining potentially infected herds] <http://www.inspection.gc.ca/english/anima/disemala/swigri/queste.shtml>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 Flu (Swine Flu)

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

Medical Microbiology

<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook>

Public Health Agency of Canada (PHAC). H1N1 Flu Virus

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/index-eng.php>

PHAC Material Safety Data Sheets

<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

The Merck Manual

<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

The Merck Veterinary Manual

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS).

<http://www.aphis.usda.gov>

USDA APHIS. H1N1 Flu

[http://www.usda.gov/wps/portal/?navid=USDA\\_H1N1](http://www.usda.gov/wps/portal/?navid=USDA_H1N1)

World Health Organization

<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

World Organization for Animal Health (OIE)

<http://www.oie.int/>

OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals

[http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a\\_summry.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm)

## Referencias

1. Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization 146). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydiosis, rickettsioses and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Influenza; p. 155-72.
2. Heinen P. Swine influenza: a zoonosis. *Vet Sci Tomorrow* [serial online]. 2003 Sept 15. Available at: <http://www.vetscite.org/publish/articles/000041/print.html>. Accessed 26 Aug 2004.
3. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs EPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO. *Veterinary virology*. San Diego, CA: Academic Press Inc.; 1987. Orthomyxoviridae; p. 473-484.
4. Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Swine influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/121407.htm>. Accessed 9 Jan 2007.
5. World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris:OIE; 2008. Swine influenza. Available at: [http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.08.08\\_SWINE\\_INFLUENZA.pdf](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/2008/pdf/2.08.08_SWINE_INFLUENZA.pdf). Accessed 7 Jan 2008.
6. Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol*. 2000;74 (1-2):29-46.
7. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol*. 2009;137:51-9.

8. Brown IH. (OIE/FAO/EU International Reference Laboratory for Avian Influenza). Influenza virus infections of pigs. Part 1: swine, avian & human influenza viruses [monograph online]. Available at: <http://www.pighealth.com/influenza.htm>. Accessed 31 Dec 2006.
9. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, Arden N, Belay E, Baker I, Cox NJ. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis* 2002;8:814-9.
10. Komadina N, Roque V, Thawatsupha P, Rimando-Magalong J, Waicharoen S, Bomasang E, Sawanpanyalert P, Rivera M, Iannello P, Hurt AC, Barr IG. Genetic analysis of two influenza A (H1) swine viruses isolated from humans in Thailand and the Philippines. *Virus Genes*. 2007;35:161-5.
11. Patterson AR, Cooper VL, Yoon KJ, Janke BH, Gauger PC. Naturally occurring influenza infection in a ferret (*Mustela putorius furo*) colony. *J Vet Diagn Invest*. 2009;21(4):527-30.
12. Gagnon CA, Spearman G, Hamel A. Characterization of a Canadian mink H3N2 influenza A virus isolate genetically related to triple reassortant swine influenza virus. *J Clin Microbiol* 2009;47(3):796-99.
13. Dacso CC, Couch RB, Six HR, Young JF, Quarles JM, Kasel JA. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections. *J Clin Microbiol*. 1984;20:833-5.
14. Olsen CW, Karasin AI, Carman S, Li Y, Bastien N, Ojkic D, Alves D, Charbonneau G, Henning BM, Low DE, Burton L, Broukhanski G. Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1132-5.
15. Patriarca PA, Kendal AP, Zakowski PC, Cox NJ, Trautman MS, Cherry JD, Auerbach DM, McCusker J, Belliveau RR, Kappus KD. Lack of significant person-to-person spread of swine influenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child. *Am J Epidemiol*. 1984;119:152-8.
16. Schnirring L. (Center for Infectious Disease Research and Policy 16. University of Minnesota). South Dakota reports swine flu case. CIDRAP; 2009 Jan 14. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/general/news/jan1509swine-ms.html>. Accessed 19 Jan 2009.
17. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. H1N1 flu (swine flu). CDC; 2009 Apr. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/>. Accessed 29 Apr 2009.
18. Wentworth DE, Thompson BL, Xu X, Regnery HL, Cooley AJ, McGregor MW, Cox NJ, Hinshaw VS. An influenza A (H1N1) virus, closely related to swine influenza virus, responsible for a fatal case of human influenza. *J Virol*. 1994;68(4):2051-8.
19. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1084-8.
20. Rota PA, Rocha EP, Harmon MW, Hinshaw VS, Sheerar MG, Kawaoka Y, Cox NJ, Smith TF. Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. *J Clin Microbiol*. 1989;27(6):1413-6.
21. Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Bestebroer TM, van Loon AM, Claas ECJ, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Antigenic and genetic characterization of swine influenza A (H1N1) viruses isolated from pneumonia patients in The Netherlands. *Virology*. 2001;282:301-6.
22. Robinson JL, Lee BE, Patel J, Bastien N, Grimsrud K, Seal RF, King R, Marshall F, Li Y. Swine influenza (H3N2) infection in a child and possible community transmission, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(12):1865-70.
23. Adiego Sancho B, Omeñaca Terés M, Martínez Cuenca S, Rodrigo Val P, Sánchez Villanueva P, Casas I, Pozo F, Pérez Breña P. Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill*. 2009;14(7). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19120>. Accessed 1 May 2009.
24. Van Reeth K, Nicoll A. A human case of swine influenza virus infection in Europe--implications for human health and research. *Euro Surveill*. 2009;14(7). pii: 19124.
25. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2616-25.
26. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” - worldwide. Apr 27, 2009. Archive Number 20090427.1583. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 27 Apr 2009.
27. World Health Organization [WHO]. Swine influenza [online]. Update 4. WHO; Apr 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_28/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html). Accessed 29 Apr 2009.
28. Swine Influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(15):400-2.
29. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009;459(7250):1122-5.
30. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197-201.
31. Promed Mail. Influenza A (H1N1): animal health(04), infected swine, Canada. May 2, 2009. Archive Number 20090502.1653. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 3 May 2009.
32. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (13): USA swine, conf. Oct 20, 2009. Archive Number 20091020.3600. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
33. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (17): Japan (OS) swine, OIE. Oct 22, 2009. Archive Number 20091022.3635. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.

34. Promed Mail. PRO/AH/EDR> PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (19): Iceland swine, OIE. October 28, 2009. Archive Number 20091028.3737. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
35. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (10): Ireland. Oct 2, 2009. Archive Number 20091002.3427. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
36. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (05): Austr., swine. Aug 26, 2009. Archive Number 20090826.2999. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
37. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (08): Singapore, swine. Sept 4, 2009. Archive Number 20090904.3114. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
38. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (09): UK (NI) swine, OIE. Sept. 18, 2009. Archive Number 20090918.3280. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
39. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (06): Canada, swine Aug 28, 2009. Archive Number 20090828.3027. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
40. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (11): Norway. Oct 19, 2009. Archive Number 20091019.3589. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
41. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (24): USA, OIE. Nov 7, 2009. Archive Number 20091107.3857. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
42. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (23): Taiwan, OIE. Nov 6, 2009. Archive Number 20091106.3840. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
43. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (09): Indonesia, swine. Nov 27, 2009. Archive Number 20091127.4071. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
44. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (31): Finland, swine, OIE. Dec 1, 2009. Archive Number 20091201.4106. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Dec 2009.
45. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (04): Chile, avian, OIE. Aug 23, 2009. Archive Number 20090823.2978. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
46. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (16): Canada (ON) avian. Oct 22, 2009. Archive Number 20091022.3629. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
47. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (15): USA (OR) ferret. Oct 21, 2009. Archive Number 20091021.3618. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
48. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (20): USA (NE) ferret. Nov 1, 2009. Archive Number 20091101.3777. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
49. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (21): USA (IA) feline. Nov 5, 2009. Archive Number 20091105.3816. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
50. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (26): USA (OR), ferret. Nov 14, 2009. Archive Number 20091114.3936. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
51. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (28): USA (UT, OR) feline. Nov 21, 2009. Archive Number 20091121.4008. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
52. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (30): China, canine. Nov 28, 2009. Archive Number 20091128.4079. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Nov 2009.
53. World Organization for Animal Health [OIE]. Weekly disease information. 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus, United States of America. OIE; Nov 30, 2009. Available at: [http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single\\_report&pop=1&reportid=8709](http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reportid=8709). Accessed Dec 2, 2009.
54. United States Department of Agriculture [USDA]. 2009 pandemic H1N1 influenza presumptive and confirmed results. November 30, 2009. USDA; 2009 Nov. Available at: [http://www.usda.gov/documents/FINAL\\_RESULTS\\_2009\\_PANDEMIC\\_H1N1\\_INFLUENZA\\_CHT.pdf](http://www.usda.gov/documents/FINAL_RESULTS_2009_PANDEMIC_H1N1_INFLUENZA_CHT.pdf). Accessed 2 Dec 2009.
55. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J Gen Virol.* 2003;84:2285-92.
56. Couch RB. Orthomyxoviruses [monograph online]. In: Baron S, editor. *Medical microbiology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/>. Accessed 29 Dec 2006.
57. Beard CW. Avian influenza. In: *Foreign animal diseases*. Richmond, VA: United States Animal Health Association; 1998. p. 71-80.
58. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Avian flu [Website online]. CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>. Accessed 1 Aug 2007.
59. Cong YL, Pu J, Liu QF, Wang S, Zhang GZ, Zhang XL, Fan WX, Brown EG, Liu JH. Antigenic and genetic characterization of H9N2 swine influenza viruses in China. *J Gen Virol.* 2007;88:2035-41.
60. Moreno A, Barbieri I, Sozzi E, Luppi A, Lelli D, Lombardi G, Zanoni MG, Cordioli P. Novel swine influenza virus subtype H3N1 in Italy. *Vet Microbiol.* 2009;138(3-4):361-7.
61. Brown IH, Alexander DJ, Chakraverty P, Harris PA, Manvell RJ. Isolation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig. *Vet Microbiol.* 1994;39(1-2):125-34.
62. Arikawa J, Yamane N, Totsukawa K, Ishida N. The follow-up study of swine and Hong Kong influenza virus infection among Japanese hogs. *Tohoku J Exp Med.* 1982;136(4):353-8.

63. Yu H, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liu HL, Li GX, Tong GZ. Genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in China from 1970 to 2006. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):1067-75.
64. Ma W, Vincent AL, Lager KM, Janke BH, Henry SC, Rowland RR, Hesse RA, Richt JA. Identification and characterization of a highly virulent triple reassortant H1N1 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes*. 2009 Oct 28. [Epub ahead of print]
65. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Gramer MR, Richt JA, Janke BH. Characterization of a newly emerged genetic cluster of H1N1 and H1N2 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes*. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]
66. Janke, BH. Relative prevalence of reassortants and subtypes. In: *Proceedings of the Twelfth Annual Swine Disease Conference for Swine Practitioners*; 2004 Nov 11-12; Ames, IA.
67. Karasin AI, Carman S, Olsen CW. Identification of human H1N2 and human-swine reassortant H1N2 and H1N1 influenza A viruses among pigs in Ontario, Canada (2003 to 2005). *J Clin Microbiol*. 2006;44:1123-6.
68. Yu H, Zhang GH, Hua RH, Zhang Q, Liu TQ, Liao M, Tong GZ. Isolation and genetic analysis of human origin H1N1 and H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;356:91-6.
69. Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, Zhang L, Liu Z, Webster RG, Yu K. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:10452-7.
70. Karasin AI, Schutten MM, Cooper LA, Smith CB, Subbarao K, Anderson GA, Carman S, Olsen CW. Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1977-1999: evidence for wholly human and reassortant virus genotypes. *Virus Res*. 2000;68:71-85.
71. Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, Swenson SL, Erickson G, Rossow K, Liu L, Yoon KJ, Krauss S, Webster RG. Emergence of H3N2 reassortant influenza A viruses in North American pigs. *Vet Microbiol*. 2000;74(1-2):47-58.
72. Poljak Z, Friendship RM, Carman S, McNab WB, Dewey CE. Investigation of exposure to swine influenza viruses in Ontario (Canada) finisher herds in 2004 and 2005. *Prev Vet Med*. 2008; 83:24-40.
73. Xu C, Zhu Q, Yang H, Zhang X, Qiao C, Chen Y, Xin X, Chen H. Two genotypes of H1N2 swine influenza viruses appeared among pigs in China. *J Clin Virol*. 2009;46: 192-5.
74. Zell R, Bergmann S, Krumbholz A, Wutzler P, Dürrwald R. Ongoing evolution of swine influenza viruses: a novel reassortant. *Arch Virol*. 2008;153:2085-92.
75. Zell R, Motzke S, Krumbholz A, Wutzler P, Herwig V, Dürrwald R. Novel reassortant of swine influenza H1N2 virus in Germany. *J Gen Virol*. 2008;89:271-6.
76. Lekcharoensuk P, Lager KM, Vemulapalli R, Woodruff M, Vincent AL, Richt JA. Novel swine influenza virus subtype H3N1, United States. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:787-94.
77. Ma W, Gramer M, Rossow K, Yoon KJ. Isolation and genetic characterization of new reassortant H3N1 swine influenza virus from pigs in the midwestern United States. *J Virol*. 2006;80:5092-6.
78. Shin JY, Song MS, Lee EH, Lee YM, Kim SY, Kim HK, Choi JK, Kim CJ, Webby RJ, Choi YK. Isolation and characterization of novel H3N1 swine influenza viruses from pigs with respiratory diseases in Korea. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3923-7.
79. Ma W, Vincent AL, Gramer MR, Brockwell CB, Lager KM, Janke BH, Gauger PC, Patnayak DP, Webby RJ, Richt JA. Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:20949-54.
80. World Health Organization [WHO]. Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks. WHO; 28 Aug 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_second\\_wave\\_20090828/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html). Accessed 11 Nov 2009.
81. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res*. 2007;38(2):243-60.
82. Córdova-Villalobos JA, Sarti E, Arzoz-Padrés J, Manuell-Lee G, Méndez JR, Kuri-Morales P. The influenza A(H1N1) epidemic in Mexico. *Lessons learned*. *Health Res Policy Syst*. 2009;7:21.
83. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 73. WHO; 1 Nov 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_06/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_06/en/index.html). Accessed 11 Nov 2009.
84. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza A (H1N1): animal health (07), swine, Canada, OIE. May 6, 2009. Archive Number 20090506.1691. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
85. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(RR-10):1-42. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>. Accessed 29 Dec 2006.
86. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Influenza. Information for health care professionals [Website online]. CDC; 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/>. Accessed 1 Aug 2007.
87. Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Influenza virus. Office of Laboratory Security; 2001 Sept. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>. Accessed 24 Aug 2004.
88. Haas B, Ahl R, Böhm R, Strauch D. Inactivation of viruses in liquid manure. *Rev Sci Tech*. 1995;14(2):435-45.
89. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437:889-93.
90. Chatterjee R. Portrait of a killer [online]. *ScienceNOW Daily News*. American Association for the Advancement of Science; 17 Jan 2007. Available at: <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2007/117/2>. Accessed 19 Jan 2007.
91. Shope RE. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med* 1936;63:669-684.

92. Kanegae Y, Sugita S, Shortridge KF, Yoshioka Y, Nerome K. Origin and evolutionary pathways of the H1 hemagglutinin gene of avian, swine and human influenza viruses: cocirculation of two distinct lineages of swine virus. *Arch Virol*. 1994;134(1-2):17-28.
93. World Health Organization [WHO]. Avian influenza (“bird flu”) fact sheet [online]. WHO; 2006 Feb. Available at: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/index.html#humans](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html#humans). Accessed 1 Aug 2007.
94. Top FH Jr, Russell PK Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). IV. Summary and speculation. *J Infect Dis*. 1977;136 Suppl:S376-80.
95. Hinshaw VS, Webster RG, Bean WJ, Downie J, Senne DA. Swine influenza like viruses in turkeys: potential source of virus for humans? *Science*. 1983;220(4593): 206-8.
96. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, Capuano AW, Donham KJ, Thacker EL, Merchant JA, Gray GC. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis*. 2006;42:14-20.
97. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Alavanja MC, Lynch CF. Evidence for avian influenza A infections among Iowa’s agricultural workers. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008;2:61-9.
98. Ayora-Talavera G, Cadavieco-Burgos JM, Canul-Armas AB. Serologic evidence of human and swine influenza in Mayan persons. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):158-61.
99. Woods GT, Schnurrenberger PR, Martin RJ, Tompkins WA. Swine influenza virus in swine and man in Illinois. *J Occup Med*. 1981;23(4):263-7.
100. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Questions and answers. 2009 H1N1 flu (“swine flu”). CDC; 2009 Nov. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/>. Accessed 17 Nov 2009.
101. Canadian Food Inspection Agency 101. Pandemic H1N1 flu virus: questions and answers. CFIA; 1 Oct 2009. Available at: <http://www.inspection.gc.ca/english/anima/disemala/swigri/queste.shtml>. Accessed 17 Nov 2009.
102. Promed Mail. PRO/AH> Influenza A (H1N1): animal health (09), swine, Canada. May 13, 2009. Archive Number 20090513.1790. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
103. International Committee on Taxonomy of Viruses 103. Universal virus database, version 3. 00.046. Orthomyxoviridae [online]. ICTV; 2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdb>. Accessed 25 Aug 2004.
104. Ardans AA. Equine influenza. In: Hirsch DC, Zee YC, editors. *Veterinary microbiology*. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 398-399.
105. De Benedictis P, Beato MS, Capua I. Inactivation of avian influenza viruses by chemical agents and physical conditions: a review. *Zoonoses Public Health*. 2007;54:51-68.
106. Lu H, Castro AE, Pennick K, Liu J, Yang Q, Dunn P, Weinstock D, Henzler D. Survival of avian influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments. *Avian Dis*. 2003;47(3 Suppl):1015-21.
107. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim biosafety guidance for all individuals handling clinical specimens or isolates containing 2009-H1N1 Influenza A virus (novel H1N1), including vaccine strains. CDC; 15 Aug 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_labworkers.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm). Accessed 16 Nov 2009.
108. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC briefing on public health investigation of human cases of swine influenza. CDC; 28 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 29 Apr 2009.
109. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.
110. World Health Organization [WHO]. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. WHO; 16 Oct 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_clinical\\_features\\_20091016/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html). Accessed 11 Nov 2009.
111. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting. CDC; 14 Oct 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/swineflu/guidelines\\_infection\\_control.htm](http://www.cdc.gov/swineflu/guidelines_infection_control.htm). Accessed 16 Nov 2009.
112. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Vijver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science*. 2009;325(5939):481-3.
113. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim CDC guidance for nonpharmaceutical community mitigation in response to human infections with swine influenza (H1N1) virus. CDC; 26 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/mitigation.htm>. Accessed 27 Apr 2009.
114. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (72): pneumonia. Oct 17, 2009. Archive Number 20091017.3577. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
115. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (61): FLAARDS. Oct 1, 2009. Archive Number 20091001.3419. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
116. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (60): bacterial coinfection. Sept 30, 2009. Archive Number 20090930.3410. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
117. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (69): case management. Oct 13, 2009. Archive Number 20091013.3534. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
118. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (86): India (MH). Nov 3, 2009. Archive Number 20091103.3796. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.

119. Baker M, Kelly H, Wilson N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. *Euro Surveill.* 2009;14(42). pii: 19370.
120. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
121. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (79): responses in children. Oct 30, 2009. Archive Number 20091030.3757. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
122. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009-10 influenza season. CDC; 29 Sept 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm). Accessed 19 Nov 2009.
123. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of swine influenza A (H1N1) cases. CDC; 26 Apr 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/swineflu/casedef\\_swineflu.htm](http://www.cdc.gov/swineflu/casedef_swineflu.htm).\* Accessed 27 Apr 2009.
124. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. CDC; 13 May 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
125. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Quick facts for clinicians on antiviral treatments for 2009 H1N1. CDC; 4 Nov 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/antivirals/facts\\_clinicians.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/antivirals/facts_clinicians.htm). Accessed 11 Nov 2009.
126. World Health Organization [WHO]. Antiviral drugs and pandemic (H1N1) 2009. WHO; 6 Oct 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/swineflu\\_faq\\_antivirals/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html). Accessed 11 Nov 2009.
127. National Institute of Allergy and Infectious Diseases 127, National Institutes of Health 127. Flu drugs [online]. NIAID, NIH; 2003 Feb. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/fludrugs.htm>.\* Accessed 11 Nov 2006.
128. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (78): USA oseltamivir resist. Oct 30, 2009. Archive Number 20091030.3753. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
129. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (71): case counts. Oct 17, 2009. Archive Number 20091017.3568. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
130. U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. Frequently asked questions. Swine and human cases of swine influenza A (H1N1) [online]. USDA APHIS, VS; 2009 Apr. Available at: [http://www.usda.gov/wps/portal/!ut/p/\\_s.7\\_0\\_A/7\\_0\\_1OB?contentidonly=true&contentid=2009/04/0131.xml](http://www.usda.gov/wps/portal/!ut/p/_s.7_0_A/7_0_1OB?contentidonly=true&contentid=2009/04/0131.xml). Accessed 27 Apr 2009.
131. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC media availability on human swine influenza cases. CDC; 27 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 29 Apr 2009.
132. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for facemask and respirator use to reduce 2009 influenza A (H1N1) virus transmission. CDC; 24 Sept 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/masks.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
133. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Press briefing transcript: CDC media availability on human swine influenza cases. CDC; 26 Apr 2009, 3 p.m. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/press/>. Accessed 27 Apr 2009.
134. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. H1N1 clinicians questions and answers. CDC; 23 Oct 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians\\_qa.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm). Accessed 11 Nov 2009.
135. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts. CDC; 17 Nov 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed 17 Nov 2009.
136. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim CDC guidance for public gatherings in response to human infections with novel influenza A (H1N1). CDC; 23 Sept 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/public\\_gatherings.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/public_gatherings.htm). Accessed 11 Nov 2009.
137. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim recommendations for facemask and respirator use in certain community settings where swine influenza A (H1N1) virus transmission has been detected. CDC; 27 Apr 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/swineflu/masks.htm>. Accessed 27 Apr 2009.
138. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. CDC recommendations for the amount of time persons with influenza-like illness should be away from others. CDC; 23 Oct 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/exclusion.htm>. Accessed 11 Nov 2009.
139. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Interim guidance for swine influenza A (H1N1): Taking care of a sick person in your home. CDC; 23 Oct 2009. Available at: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance\\_homecare.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance_homecare.htm). Accessed 17 Nov 2009.
140. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (2). Apr 27, 2009. Archive Number 20090427.1586. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 27 Apr 2009.

141. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (5). Apr 28, 2009. Archive Number 20090428.1609. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 29 Apr 2009.
142. Promed Mail. Influenza A (H1N1): - worldwide (06): case counts. May 2, 2009. Archive Number 20090502.1654. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 3 May 2009.
143. World Health Organization [WHO]. What is phase 6? WHO; 11 June 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/levels\\_pandemic\\_alert/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/levels_pandemic_alert/en/index.html). Accessed 18 Sept 2009.
144. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 76. WHO; 27 Nov 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_27a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html). Accessed 30 Nov 2009.
145. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (62): Taiwan hosp cases. Oct 1, 2009. Archive Number 20091001.3421. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
146. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009 (88): PAHO update Nov 4, 2009. Archive Number 20091104.3813. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
147. World Health Organization [WHO]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 70. WHO; 11 Oct 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_10\\_16/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html). Accessed 11 Nov 2009.
148. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(19):521-4.
149. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Nature. 2009;460(7258):1021-5.
150. Sweet C, Smith H. Pathogenicity of influenza virus. Microbiol Rev. 1980;44: 303-30.
151. Butterfield WK, Campbell CH, Webster RG, Shortridge KF. Identification of a swine influenza virus (H1N1) isolated from a duck in Hong Kong. J Infect Dis. 1978;138(5):686-9.
152. Lopez JW, Woods GT. Response of calves to exposure with swine influenza virus. Am J Vet Res. 1987;48(8):1264-8.
153. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal health (07): Chile, avian. 29-AUG-2009. Archive Number 20090829.3036. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 18 Sept 2009.
154. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science. 2009;325(5939):484-7.
155. Lange E, Kalthoff D, Blohm U, Teifke JP, Breithaupt A, Maresch C, Starick E, Fereidouni S, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Beer M, Vahlenkamp TW. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. J Gen Virol. 2009;90(Pt 9):2119-23.
156. Associated Press. Canada: 1st pigs found with new swine flu virus. New York Times; 2 May 2009. Available at: [http://www.nytimes.com/aponline/2009/05/02/world/AP-CN-Canada-Swine-Flu.\\*](http://www.nytimes.com/aponline/2009/05/02/world/AP-CN-Canada-Swine-Flu.*) Accessed 4 May 2009.
157. Brookes SM, Irvine RM, Nunez A, Clifford D, Essen S, Brown IH, Van Reeth K, Kuntz-Simon G, Loeffen W, Foni E, Larsen L, Matrosovich M, Bublot M, Maldonado J, Beer M, Cattoli G. Influenza A (H1N1) infection in pigs. Vet Rec. 2009;164(24):760-1.
158. Kawaoka Y, Bordwell E, Webster RG. Intestinal replication of influenza A viruses in two mammalian species. Arch Virol. 1987;93:303-8.
159. United States Department of Agriculture [USDA]. Four-pig pathogenesis study with the 2009 A/H1N1 influenza virus. USDA; 2009 Oct. Available at: <http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/project2.pdf>. Accessed 22 Nov 2009.
160. United States Department of Agriculture [USDA]. Thirty-pig pathogenesis study with 2009 A/H1N1 influenza virus isolates from California and Mexico. USDA; 2009 Oct. Available at: <http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/project3.pdf>. Accessed 22 Nov 2009.
161. Tu J, Zhou H, Jiang T, Li C, Zhang A, Guo X, Zou W, Chen H, Jin M. Isolation and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from pigs in China. Arch Virol. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
162. United States Geological Survey [USGS]. National Wildlife Health Center. List of species affected by H5N1 (avian influenza) [online]. USGS; 2006 Nov. Available at: [http://www.nwhc.usgs.gov/disease\\_information/avian\\_influenza/affected\\_species\\_char\\_t.jsp](http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/avian_influenza/affected_species_char_t.jsp). Accessed 1 Aug 2007.
163. Ellis TM, Bousfield RB, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, Sturm-Ramirez K, Webster RG, Guan Y, Malik Peiris JS. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. Avian Pathol. 2004;33:492-505.
164. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Rehg JE, Poon L, Guan Y, Peiris M, Webster RG. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. J Virol. 2004;78:4892-901.
165. Alexander DY. A review of avian influenza [monograph online]. Available at: [http://www.esvv.unizh.ch/gent\\_abstracts/Alexander.html](http://www.esvv.unizh.ch/gent_abstracts/Alexander.html). Accessed 30 Aug 2004.
166. Brown JD, Swayne DE, Cooper RJ, Burns RE, Stallknecht DE. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. Avian Dis. 2007;51:285-9.
167. Pork magazine [online]. NPB advises producers to protect herds. 24 Apr 2009. Available at: [http://www.porkmag.com/swineflu.asp?ts=sfa&pgID=675&ed\\_id=7423](http://www.porkmag.com/swineflu.asp?ts=sfa&pgID=675&ed_id=7423). Accessed 27 Apr 2009.
168. Canadian Food Inspection Agency 101. H1N1 flu virus - advice for veterinarians and swine producers. CFIA; 17 Jul 2009. Available at: <http://www.inspection.gc.ca/english/anima/disemala/swigrif/swigrifse.shtml>. Accessed 17 Nov 2009.

169. Brown IH, Harris PA, Alexander DJ. Serological studies of influenza viruses in pigs in Great Britain 1991-2. *Epidemiol Infect.* 1995;114:511-20.
170. Promed Mail. PRO/AH/EDR> Influenza pandemic (H1N1) 2009, animal (18): Canada (ON) avian, OIE. Oct 27, 2009. Archive Number 20091027.3719. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 5 Nov 2009.
171. Hinshaw VS, Bean WJ, Webster RG, Rehg JE, Fiorelli P, Early G, Geraci JR, St Aubin DJ. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol.* 1984;51:863-5.
172. Song D, Kang B, Lee C, Jung K, Ha G, Kang D, Park S, Park B, Oh J. Transmission of avian influenza virus (H3N2) to dogs. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:741-6.
173. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EPJ, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina M-J, Johnson CM, Olsen CW, Cox NJ, Klimov AI, Katz JM, Donis RO. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science.* 2005;310:482-5.
174. Vana G, Westover KM. Origin of the 1918 Spanish influenza virus: a comparative genomic analysis. *Mol Phylogenet Evol.* 2008;47:1100-10.
175. Wright SM, Kawaoka Y, Sharp GB, Senne DA, Webster RG. Interspecies transmission and reassortment of influenza A viruses in pigs and turkeys in the United States. *Am J Epidemiol.* 1992;136(4):488-97.
176. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu” – worldwide (07), update, pandemic 5. Apr 29, 2009. Archive Number 20090429.1622. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Apr 2009.
177. Promed Mail. Influenza A (H1N1) – “swine flu”: animal health. Apr 28, 2009. Archive Number 20090428.1604. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 29 Apr 2009.
178. Greenbaum E, Morag A, Zakay-Rones Z. Isolation of influenza C virus during an outbreak of influenza A and B viruses. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1441-2.
179. Kimura H, Abiko C, Peng G, Muraki Y, Sugawara K, Hongo S, Kitame F, Mizuta K, Numazaki Y, Suzuki H, Nakamura K. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Res.* 1997;48:71-9.
180. Yamaoka M, Hotta H, Itoh M, Homma M. Prevalence of antibody to influenza C virus among pigs in Hyogo Prefecture, Japan. *J Gen Virol.* 1991;72:711-4.
181. Sreta D, Kedkovid R, Tuamsang S, Kitikoon P, Thanawongnuwech R. Pathogenesis of swine influenza virus (Thai isolates) in weanling pigs: an experimental trial. *Virol J.* 2009 Mar 25;6(1):34.
182. Beare, A. S., and R. G. Webster. 1991. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol.* 1991;119:37-42.
183. Dubovi EJ, Njaa BL. Canine influenza. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38:827-35, viii.
184. Kahn CM, Line S, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Equine influenza. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/121303.htm>. Accessed 9 Jan 2007.
185. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol.* 2005;79:10821-5.
186. Khan SI, Akbar SM, Hossain ST, Mahtab MA. Swine influenza (H1N1) pandemic: developing countries' perspective. *Rural Remote Health.* 2009;9(3):1262.

\*Enlace inactivo a partir de 2009