



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Influenza A (H1N1): manifestaciones clínicas e indicaciones profilácticas y terapéuticas

Arturo Huerta García, Nuria González Sánchez y Antoni Torres Martí*

Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España
CIBER de Respiratorio 06/06/0028, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Influenza
A (H1N1)
Tratamiento
Manifestaciones clínicas

La influenza A/H1N1 se diagnosticó por primera vez en México y Estados Unidos en abril de 2009. La rapidez de su diseminación mundial ha alertado a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica internacional. Los síntomas clínicos habituales de esta enfermedad pueden no distinguirse de la influenza estacional e incluyen: tos, fiebre, mal estado general, odinofagia y dolores musculares. Hasta el momento la tasa de hospitalización es relativamente baja (menos de un 15%). De la población afectada, hay 2 grupos que presentan una mayor morbimortalidad: embarazadas y mayores de 65 años. El tratamiento es con los inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir, zanamivir y peramivir, que ayudarían a disminuir las complicaciones y el tiempo de duración de los síntomas. El diagnóstico definitivo se hace basándose en técnicas de rt-PCR. El resto del tratamiento consiste en las medidas universales de aislamiento, antitérmicos y reposo. La tasa de casos fatales (aunque en Latinoamérica parece ser más alta) se reporta globalmente como menor del 1%. En este estudio se hace una recopilación de la información disponible acerca de las manifestaciones, criterios de diagnóstico y tratamiento/profilaxis de la enfermedad.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Influenza A (H1N1): clinical manifestations and prophylactic and therapeutic indications

ABSTRACT

Keywords:
Influenza
A/H1N1
Treatment
Clinical manifestations

Influenza A (H1N1) was first diagnosed in Mexico and the United States in April 2009. The rapidity of its worldwide spread has alerted the health authorities and international scientific community. The usual clinical symptoms of this disease cannot be distinguished from those of seasonal influenza and include cough, fever, poor general status, odynophagia and muscular aches. To date, the hospitalization rate has been relatively low (less than 15%). Among the affected population, there are two groups with high morbidity and mortality: pregnant women and persons aged more than 65 years. Treatment consists of the neuroaminidase inhibitors oseltamivir, zanamivir and peramivir, which can help to reduce complications and symptom duration. Definitive diagnosis is based on reverse-transcriptase polymerase chain reaction techniques. The remaining treatment options consist of universal measures of isolation, antipyretics and rest. Mortality is less than 1% globally but seems to be higher in Latin America. The present study gathers the available information on the manifestations, diagnostic criteria and treatment/prophylaxis of the disease.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorres@clinic.ub.es (A. Torres Martí).

Introducción

En junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó acerca de la presencia de una pandemia debida al virus A (H1N1) que elevó la fase epidemiológica a 6. La acción fue un reflejo de la diseminación del virus, mas no de la gravedad de la enfermedad. Esta nueva pandemia es diferente a la epidemia de gripe aviar de 2003 en términos de gravedad, lo que requiere un abordaje diferente debido a que hay varios factores que pueden afectar el grado de impacto: la vulnerabilidad de la población y la capacidad de respuesta sanitaria de cada región, país y continente. Hasta el momento el patrón de gravedad parece ir cambiando conforme el virus se ha ido diseminando mundialmente. A día de hoy, más de 70 países han reportado ya casos positivos y otros comienzan a reportarse en otras partes del mundo^{1,2}. El responsable es un virus nuevo con combinación genética aviar, humana y porcina. Las manifestaciones clínicas que han desarrollado los pacientes han sido múltiples, pero van desde casos leves hasta la muerte³. Las medidas de contención sanitaria mediante el conocimiento del comportamiento de la enfermedad, han ayudado a mitigar su impacto.

Definición de caso

Desde el inicio de la pandemia, la definición ha variado conforme la información acerca de la enfermedad va estando disponible. Si bien es cierto que los pacientes que presentan el virus A (H1N1) pueden tener síntomas como los que presenta la influenza estacional, también es cierto que durante las pandemias es necesario estandarizar los criterios con los que se diagnosticará a los pacientes (clínicos, epidemiológicos, de laboratorio, etc.), de manera que no pasen desapercibidos los que puedan tener la enfermedad.

Actualmente, los casos se definen según los criterios conjuntos del Centro Europeo de Control de Enfermedades y de la OMS⁴ bajo los siguientes parámetros:

Criterios clínicos. Cualquier persona con al menos 1 de las siguientes formas clínicas de presentación:

1. Síndrome *influenza-like* o parecido a la influenza.

A. Inicio súbito de los síntomas.

B. Al menos 1 de los siguientes síntomas:

- Fiebre o febrícula.
- Mal estado general.
- Cefalea.
- Mialgias.

C. Al menos 1 de los 3 síntomas respiratorios:

- Tos.
- Odinofagia.
- Disnea.

2. Síndrome de infección respiratoria aguda.

A. Inicio súbito de los síntomas.

B. Al menos 1 de los siguientes síntomas respiratorios:

- Tos.
- Odinofagia.
- Disnea.
- Coriza.

C. Juicio clínico de que la enfermedad es de causa infecciosa.

Criterios de laboratorio. Al menos 1 de los 4 siguientes:

- Aislamiento del virus A (H1N1) en una muestra específica (frotis, suero, cultivo viral, etc.).
- Detección de ácidos nucleicos del virus A (H1N1) en una muestra específica (frotis, suero, cultivo viral, etc.).
- Identificación del antígeno del virus A (H1N1) por prueba de difusión-fluorescencia en una muestra clínica.
- Detección de anticuerpos específicos frente al virus A (H1N1).

La subtipificación del virus debe hacerse cuando sea posible.

Criterio epidemiológico. Existencia de una condición epidemiológica de transmisión persona-persona del virus.

La existencia de criterios uniformizados nos ayuda a estandarizar la manera en que los pacientes han de ser tratados, además de que ha ayudado a los distintos departamentos de salud nacionales a establecer estrategias para aprovechar los recursos disponibles en cada país.

Clasificación del caso

A efectos de asistencia clínica es muy importante clasificar los casos como posibles, probables o confirmados.

- **Caso posible.** Cualquier paciente que cumpla los criterios de síndrome de *influenza-like* o de infección respiratoria aguda.
- **Caso probable.** Cualquier paciente que cumpla los criterios clínicos de síndrome de *influenza-like* o de infección respiratoria con la presencia del criterio epidemiológico.
- **Caso confirmado.** Cualquier paciente que cumpla los criterios clínicos de síndrome de *influenza-like* o del síndrome de infección respiratoria más la confirmación del laboratorio.

Manifestaciones clínicas

Durante el desarrollo de la enfermedad, el conocimiento acerca de este nuevo virus ha crecido de forma exponencial, disponiendo ahora de más de 4.000 artículos de todas partes del mundo relativos al impacto sanitario, patogenia, manifestaciones clínicas, estudios posmortem, contención epidemiológica, etc. Sin embargo, es interesante describir la experiencia de México debido a que fueron los primeros en presentar casos confirmados para el virus pandémico⁵. Dos estudios han ayudado a conocer la patogénesis y el desarrollo de esta nueva enfermedad. En el trabajo realizado por el grupo de Pérez-Padilla et al⁶, se evaluaron los primeros 18 casos graves, y se observó una mortalidad de más del 58% en los pacientes ventilados mecánicamente y que la enfermedad podría causar serias complicaciones (incluso letales) en la población joven y sin comorbilidades previas. Este estudio ayudó, de forma importante, a que el resto de países nos pudiéramos preparar ante la amenaza pandémica. Otro estudio reciente, de Echevarría-Zuno et al⁷, es una serie retrospectiva de 6.945 pacientes atendidos por medio de la Seguridad Social en México. En esta serie, se describe detalladamente el inicio y evolución de la pandemia, aportando además cifras de ataque durante el pico de la epidemia, así como sus síntomas y cuadro clínico de presentación. Por otra parte, el estudio de Cao et al⁸ concluye que, al menos en su población, la mayoría de los pacientes cursa con manifestaciones leves de la enfermedad. Un resumen de la frecuencia de los síntomas clínicos de ambos estudio puede observarse en la tabla 1.

De la experiencia de estos 3 estudios se ha aprendido que la enfermedad tiene diversas etapas durante su desarrollo, que van desde los síntomas típicos como fiebre (aunque no todos los pacientes la presentan), tos, odinofagia, rinorrea, dolor muscular, cefalea, malestar general hasta casos (los menos frecuentes) que presentarán diarrea y vómito. En estos pacientes, no hay aumento de la disnea y no

Tabla 1
Manifestaciones clínicas de la enfermedad

	Echevarria-Zuno et al ⁷	Cao et al ⁸
Fiebre (%)	92	67,5
Tos (%)	91	69,5
Cefalea (%)	88	19,5
Odinofagia (%)	50	36,6
Mialgias (%)	72	10
Rinorrea (%)	77	23,7
Congestión nasal (%)	60	16
Otros		
Fatiga (%)	-	10
Congestión conjuntival (%)	-	2,8
Náusea/vómito (%)	-	1,9
Dolor torácico (%)	-	0,5

hay cambios en la gravedad y/o descompensación de las comorbilidades.

En caso de que la enfermedad progrese, ésta se caracteriza por presentar los síntomas típicos que sugieren que el paciente tiene daño de órgano diana: dolor torácico, mala oxigenación (manifestado como taquipnea o hipoxemia), algún grado de insuficiencia cardíaca (presiones arteriales bajas), deshidratación grave, alteración del sistema nervioso central (confusión, cambio en el estado de conciencia) y/o empeoramiento de alguna de sus comorbilidades (asma, EPOC, insuficiencia renal, diabetes o alguna condición cardiovascular previa).

Los casos de máxima gravedad se caracterizan por signos de patología grave del tracto respiratorio (p. ej., hipoxemia refractaria que amerita oxigenoterapia, radiografía de tórax anormal con infiltrados o áreas en vidrio deslustrado, requerimiento de ventilación mecánica, etc.), trastornos del sistema nervioso central (encefalopatía o encefalitis), complicaciones debidas a una presión arterial baja (shock, fallo multiorgánico), miocarditis, rhabdomiólisis o, incluso, sobreinfección bacteriana basados en datos clínicos (fiebre alta más de 3 días u otros síntomas) y confirmados por hallazgos de laboratorio.

Además, hay algunos parámetros en la analítica convencional que, aunque no patognomónicos, se han observado que se presentan frecuentemente en el transcurso de la enfermedad. La serie de Cao et al⁸ muestra que los pacientes cursan con linfopenia (hasta en el 68% de los adultos) e hipotasemia (hasta en el 25% de los casos) o la serie de Pérez-Padilla et al⁶, en donde se encontró además aumento de la creatinina sérica, aumento de la deshidrogenasa láctica y linfopenia.

Gerrard et al⁹ describen que el período de incubación del virus se estima en 1-4 días, con un promedio de 2 días. El período de transmisibilidad (el período en el que una persona pudiera ser contagiosa para otra) se inicia el día anterior de la aparición de los síntomas de la enfermedad y puede persistir durante 5-7 días, aunque algunas personas han llegado a desarrollar períodos de transmisibilidad más largos, particularmente niños pequeños o pacientes inmunocomprometidos. La carga viral parece ser mayor en los primeros 3 días de la enfermedad y parece correlacionarse con la fiebre.

Una mención especial debemos hacer con el tema de las sobreinfecciones bacterianas. Las pandemias previas nos han enseñado que hay la presencia de otros agentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* grupo A) como contribuyentes en la morbimortalidad^{10,11}. En los estudios realizados durante la pandemia actual, ha sido patente de nuevo la presencia de *S. pneumoniae* como agente coinfectante en muestras de anatomía patológica de pacientes fallecidos por neumonía hasta en un 29% de los casos^{12,13}.

La importancia de esta pandemia ha hecho que los sistemas de salud tengan que gestionar los recursos de hospitalización y unidades de cuidados intensivos (UCI) para ingreso. Durante esta pandemia, se ha tratado de probar múltiples escalas de gravedad de las ya disponibles y parece ser que de todas ellas, la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) podría ser útil para hacer una selección de los pacientes que podrían beneficiarse de ingreso en UCI¹⁴.

Tabla 2
Posología de tratamiento y profilaxis de antivirales para virus A (H1N1)

Medicación	Tratamiento (5 días)	Profilaxis (10 días)
Oseltamivir (Tamiflu®)		
Adultos	75 mg/12 h	75 mg/24 h
Niños ≥ 12 años		
Peso		
≤ 15 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h
> 15 y < 23 kg	45 mg/12 h	45 mg/24 h
> 23 y < 40 kg	60 mg/12 h	60 mg/24 h
> 40 kg	75 mg/12 h	75 mg/24 h
Zanamivir (Relenza®)		
Adultos	10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)/12 h	10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)/24 h
Niños	≥ 7 años 10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)/12 h	≥ 5 años 10 mg (2 inhalaciones de 5 mg)/24 h

En pacientes graves se han utilizado dosis de hasta 150 mg/12 h de oseltamivir.

En general, la mortalidad que se ha presentado durante esta pandemia no ha sido superior a la que se observa durante la gripe estacional. En un estudio comparativo entre países realizado por Vaillant et al¹⁵, en donde se ha registrado la epidemiología de muertes por país, se ven tasas muy dispares. Mientras los países de América parecen ser los más castigados en cifras de mortalidad (Uruguay, 4,45; Argentina 3,37; México 1,12; EUA 0,66 por millón de habitantes), los países de Europa no parecen tener las tasas tan altas (España, 0,04 por millón de habitantes).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico ha demostrado reducir las complicaciones del virus A (H1N1) en personas con factores de riesgo, así como la replicación viral y, consecuentemente, la gravedad y los días de síntomas. Estos efectos beneficiosos se observan especialmente con la administración precoz¹⁶. Sin embargo, un reciente metaanálisis en población adulta¹⁷ y otro en población pediátrica¹⁸ han demostrado que los fármacos tienen una efectividad clínica moderada contra los síntomas de esta infección. Parece ser que sí que son efectivos en la postexposición (profilaxis) en pacientes que presentan la enfermedad, confirmada por laboratorio, pero que se necesitan más ensayos clínicos para saber exactamente si ayudan o no a prevenir las complicaciones de la infección.

De momento, se recomienda el tratamiento con antivirales sólo en los siguientes casos:

- Personas que cumplen criterios de ingreso hospitalario (sin esperar a las pruebas de confirmación).
- Personas con factores de riesgo en los que la valoración individual lo aconseje (por pertenecer a grupos de riesgo).

Los tratamientos de elección son los inhibidores de la neuraminidasa:

- Oseltamivir (Tamiflu®) es un inhibidor de la neuraminidasa disponible en cápsulas o en suspensión oral para el tratamiento de la influenza en pacientes mayores de 1 año y que han estado sintomáticos al menos 2 días. También se utiliza en pacientes hospitalizados. Su posología se muestra en la tabla 2.
- Zanamivir (Relenza®) es un inhibidor de la neuraminidasa que se ha formulado en inhalación para pacientes con síntomas de influenza mayores de 7 años, que tienen síntomas leves y que han estado sintomáticos al menos 2 días. Su posología también se muestra en la tabla 2.
- Peramivir es el tercer agente de esta familia, de formulación intravenosa, emergentemente autorizado durante esta pandemia¹⁹. Su uso sólo está aceptado cuando: a) el paciente no ha respondido a la

terapia oral o inhalada, o *b*) si la biodisponibilidad de los otros fármacos (oseltamivir o zanamivir) no se garantiza por otra vía que no sea la intravenosa (por mala absorción gastrointestinal, estado de shock, mala perfusión enteral).

A pesar de la existencia de estos 3 antivirales, en algunos países ya se han detectado variaciones genotípicas del virus que le confieren resistencia al oseltamivir^{20,21}.

Tratamiento farmacológico en poblaciones especiales

Una población en la que se ha de poner especial atención es la de mujeres embarazadas. Jamieson et al²² estiman un riesgo de hospitalización 4 veces mayor que en la población general. Aunque la presentación clínica del virus A (H1N1) en embarazadas es habitualmente la misma que en pacientes no embarazadas, se ha observado que las que adquieren el virus, habitualmente presentan un cuadro leve y no complicado. Sin embargo, la enfermedad puede progresar con insuficiencia respiratoria grave, neumonía y/o complicarse secundariamente con sobreinfecciones bacterianas²³. El embarazo no se debe considerar una contraindicación para el uso del oseltamivir y/o zanamivir²⁴, ya que, en teoría, los beneficios potenciales superan los riesgos en la administración de este fármaco. Tampoco debe retrasarse el inicio del tratamiento en espera del resultado de las pruebas diagnósticas. El tratamiento de elección es oseltamivir con la misma dosis que en el resto de la población adulta (75 mg cada 12 h por 5 días) y zanamivir en dosis profiláctica o terapéutica.

La biodisponibilidad de zanamivir por vía oral es muy baja, lo que indica que la exposición sistémica es aún más baja que la de oseltamivir y, por tanto, la exposición fetal, teóricamente, es menor. Eso haría que zanamivir fuera, en teoría, el fármaco de elección en mujeres embarazadas, pero los expertos opinan que en caso de una afectación sistémica importante de la madre, oseltamivir podría ofrecer ventajas y, por ello, es el antiviral recomendado²⁵. Se ha de tener en cuenta que la evidencia de la utilización en este momento de la combinación oseltamivir/zanamivir en mujeres embarazadas es muy limitada (clasificación C de la Food and Drug Administration, es decir, que no hay estudios clínicos acerca de la seguridad en esta población).

La transición de la madre a la función normal de los sistemas inmune, cardiovascular y respiratorio en el posparto no ocurre inmediatamente. Es por esto que el Comité de Prevención del Centers for Disease Control (CDC) recomienda incluir en la población de riesgo a las pacientes en el período de posparto y hasta 2 semanas después, independientemente de la forma en que haya terminado el embarazo (parto, cesárea, aborto, parto prematuro, muerte fetal)²³.

El uso de oseltamivir y zanamivir no está contraindicado con la lactancia. Sin embargo, en las fichas técnicas de ambos medicamentos se recomienda administrarlos sólo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, con aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min, se han de reducir las dosis de tratamiento (75 mg 1 vez al día). No se dispone de información para el tratamiento en pacientes en hemodiálisis²⁶.

En pacientes que presenten complicaciones graves, como neumonía o insuficiencia respiratoria graves, y que requieran ingreso en unidades de cuidados intensivos y con sospecha de una disminución de la absorción enteral, se recomienda administrar mayores dosis (150 mg cada 12 h de oseltamivir) y prolongar la duración del tratamiento incluso hasta 10 días²⁷⁻²⁹. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio controlado para evaluar los beneficios de esta dosis.

Indicaciones profilácticas

La quimioprofilaxis está indicada en las personas que han tenido algún contacto con el virus y se encuentren en alguno de los siguientes grupos:

- Personas con alto riesgo de complicaciones.
- Trabajadores sanitarios y personal del área de urgencias.
- Mujeres embarazadas.

En los pacientes que sean tributarios de recibir la profilaxis, se hará igualmente con oseltamivir o zanamivir a las dosis recomendadas por los organismos internacionales CDC y OMS³⁰⁻³² (tabla 2). Sin embargo, algunos expertos como Moghadas et al³² sugieren que la profilaxis en momentos de pandemia puede ser contraproducente por el riesgo de que se desarrollen resistencias a los antivirales por cepas circulantes.

Conclusiones

La importancia de la provisión de datos en la bibliografía nos ha ayudado a conocer mejor esta enfermedad. Es tiempo ya de observar si tendremos o no una segunda oleada de la enfermedad. Para poder afrontarla, es importante, de manera precoz, establecer estrategias precisas para realizar la gestión sanitaria de los recursos. La información científica confirma que su cuadro clínico casi siempre es leve. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se han observado muertes en población joven y que es necesario realizar más estudios en poblaciones vulnerables.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Global influenza surveillance network: laboratory surveillance and response to pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:361-5.
2. Pandemic alert level 6: scientific criteria for an influenza pandemic fulfilled. *Euro Surveill.* 2009;14:19237.
3. Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, Von MV. Influenza pathogenesis: lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med.* 2009 Nov 23. Epub ahead of print.
4. Kuehn BM. CDC updates recommendations for protecting clinicians from influenza. *JAMA.* 2009;302:1847.
5. Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Respiratory medicine and the new A/H1N1 flu: from a Mexican point of view. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:313-4.
6. Pérez-Padilla R, De la Rosa Z, Ponce de León S, Hernández M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.
7. Echevarria-Zuno S, Mejía-Arangure JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muniz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009 Nov 11. Epub ahead of print.
8. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China. *N Engl J Med.* 2009;361:2507-17.
9. Gerrard J, Keijzers G, Zhang P, Vossen C, Macbeth D. Clinical diagnostic criteria for isolating patients admitted to hospital with suspected pandemic influenza. *Lancet.* 2009;374:1673.
10. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361:225-9.
11. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1193-9.
12. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1071-4.
13. Geddes AM. Influenza and bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:293-4.
14. Khan Z, Hulme J, Sherwood N. An assessment of the validity of SOFA score based triage in H1N1 critically ill patients during an influenza pandemic. *Anaesthesia.* 2009;64:1283-8.
15. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009;14.
16. Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Respiratory medicine and the new A/H1N1 flu: from a Mexican point of view. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:313-4.
17. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del MC. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b5106.
18. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3172.

19. Birnkrant D, Cox E. The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:2204-7.
20. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13.
21. Hurt AC, Ernest J, Deng YM, Iannello P, Besselaar TG, Birch C, et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res.* 2009;83:90-3.
22. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.
23. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:497-500.
24. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.
25. Burioni R, Canducci F, Clementi M. Pregnancy and H1N1 infection. *Lancet.* 2009;374:1417-8.
26. Wiebe C, Reslerova M, Komenda P, Buetti J, Rigatto C, Sood MM. Atypical clinical presentation of H1N1 influenza in a dialysis patient. *Lancet.* 2009;374:1300.
27. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:749-52.
28. Patel M, Dennis A, Flutter C, Thornton S, D'Mello O, Sherwood N. Pandemic (H1N1) 2009 influenza: experience from the critical care unit. *Anaesthesia.* 2009;64:1241-5.
29. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
30. Cowling BJ, Ng S, Longini IM Jr. A/H1N1 flu pandemic. *Antiviral drugs: distinguish treatment from prophylaxis.* *BMJ.* 2009;339:b3620.
31. Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin ME, Boivin G. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med.* 2009;361:2296-7.
32. Moghadas SM, Bowman CS, Rost G, Fisman DN, Wu J. Post-exposure prophylaxis during pandemic outbreaks. *BMC Med.* 2009;7:73.