



Ana Moragas<sup>1</sup>  
Ana Garcia-Sangenis<sup>2</sup>  
Alex Prats Escudero<sup>3</sup>  
Carolina Bayona Faro<sup>4</sup>  
Rosario Hernández Ibáñez<sup>4</sup>  
Carlos Brotons<sup>5</sup>  
Teresa Vilella<sup>5</sup>  
Mireia Puig<sup>5</sup>  
Rosa Freixedas Casaponsa<sup>6</sup>  
Silvia Cobo Guerrero<sup>7</sup>  
Helena Pera<sup>2</sup>  
Alike W van der Velden<sup>8</sup>  
Christopher C. Butler<sup>9</sup>  
Carles Llor<sup>10</sup>

## Prevalencia de gripe confirmada microbiológicamente en pacientes con síntomas gripales en atención primaria y características clínico-epidemiológicas

<sup>1</sup>EAP Jaume I, Tarragona, España

<sup>2</sup>Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

<sup>3</sup>EAP Concòrdia, Sabadell, España

<sup>4</sup>EAP La Marina, Barcelona, España

<sup>5</sup>EAP Sardenya. Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona, España

<sup>6</sup>EAP 17 de setembre, El Prat de Llobregat, España

<sup>7</sup>EAP Gavarrà, Cornellà de Llobregat, España

<sup>8</sup>Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Holanda

<sup>9</sup>Department of Primary Care Health Services, University of Oxford, Reino Unido

<sup>10</sup>EAP Via Roma, Barcelona, España

### Article history

Received: 14 February 2021; Revision Requested: 29 March 2021; Revision Received: 30 March 2021; Accepted: 15 April 2021;

Published: 13 June 2021

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar la prevalencia de la infección por gripe confirmada microbiológicamente en pacientes con síntomas gripales y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con y sin gripe confirmada.

**Métodos.** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con síntomas gripales entre 2016 y 2018 que participaron en un ensayo clínico realizado en trece centros de atención primaria urbanos de Cataluña. Se recogieron datos epidemiológicos y los pacientes puntuaron los diferentes síntomas y signos en una escala de Likert (ausente, problema leve, problema moderado y problema intenso) así como su estado de salud autodeclarado con la escala visual analógica de EuroQol. Se tomó un hisopo nasofaríngeo para el aislamiento microbiológico de virus influenza y otros microorganismos.

**Resultados.** Se incluyeron 427 pacientes. Se confirmó gripe microbiológicamente en 240 pacientes (56,2%). El porcentaje de pacientes con sensación moderada a intensa de tos, dolores musculares, cansancio y mareos fue significativamente más alta entre los pacientes con gripe que aquellos sin infección confirmada. El estado de salud autodeclarado fue significativamente menor en el grupo de pacientes con gripe confirmada (media de 36,3 ± 18,2 vs 41,7 ± 17,8 en pacientes sin gripe; p<0,001).

**Conclusión.** Los hallazgos clínicos no son particularmente útiles para confirmar o excluir el diagnóstico de gripe cuando no se considera su intensidad. Sin embargo, la presencia de tos,

mialgias, cansancio y mareos de forma moderada-intensa y un estado de salud malo es más frecuente entre los pacientes con gripe confirmada.

**Palabras clave:** Gripe; Atención primaria; Evaluación de síntomas; Diagnóstico.

## Prevalence of microbiologically-confirmed influenza in patients with influenza-like illness in primary care and clinical and epidemiological characteristics

### ABSTRACT

**Objectives.** We evaluated the prevalence of microbiologically-confirmed influenza infection among patients with influenza-like symptoms and compared the clinical and epidemiological characteristics of patients with and without influenza infection.

**Methods.** Retrospective study of a cohort of patients with influenza-like symptoms from 2016 to 2018 who participated in a clinical trial in thirteen urban primary centres in Catalonia. Different epidemiological data were collected. Patients rated the different symptoms and signs on a Likert scale (absent, little problem, moderate problem and severe problem) and self-reported the measure of health status with the EuroQol visual analogue scale. A nasopharyngeal swab was taken for microbiological isolation of influenza and other microorganisms.

**Results.** A total of 427 patients were included. Microbiologically confirmed influenza was found in 240 patients (56.2%). The percentage of patients with moderate-to-severe cough, muscle aches, tiredness and dizziness was greater

Correspondencia:

Ana Moragas.

Centro de Salud Jaume I, Tarragona. C. Felip Pedrell, 45-47. 43005 Tarragona

Email: anamaria.moragas@urv.cat

among patients with microbiologically confirmed influenza. The self-reported health status was significantly lower among patients with true flu infection (mean of  $36.3 \pm 18.2$  vs  $41.7 \pm 17.8$  in patients without influenza;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Clinical findings are not particularly useful for confirming or excluding the diagnosis of influenza when intensity is not considered. However, the presence of moderate-to-severe cough, myalgias, tiredness and dizziness along with a poor health status is more common in patients with confirmed flu infection.

**Key words:** Influenza, Human; Primary Health Care; Symptom Assessment; Diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La gripe afecta anualmente al 20-30% de la población mundial. En España, las tasas brutas acumuladas oscilan entre 2.000-4.000 casos/10.000 habitantes. Afecta a todos los grupos de edad, siendo la letalidad mayor en mayores de 65 años (>80% de las muertes) [1]. El diagnóstico precoz de la enfermedad gripal es esencial para una intervención rápida, una terapia antiviral oportuna y el aislamiento de los pacientes en entornos de brotes [2]. Se han desarrollado varias pruebas de diagnóstico rápido y aunque son fáciles de usar, todas presentan una pobre sensibilidad que la hace inadecuada para la detección en entornos clínicos, principalmente entre los adultos (solo el 53% de sensibilidad), lo que equivale a decir que un resultado negativo no descarta el diagnóstico [2-4]. El diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa es más sensible, pero generalmente más costoso que las otras pruebas [2]. El aislamiento del virus por cultivo convencional tarda aproximadamente una semana y no es práctico para el diagnóstico.

El diagnóstico en atención primaria acostumbra a ser clínico, basado fundamentalmente en criterios clínicos y epidemiológicos (fiebre elevada, mialgias, cefalea, malestar general y tos no productiva). Ninguno de ellos es específico y los síntomas pueden ser causados por numerosos virus respiratorios [5]. En atención primaria, solo la mitad de los posibles casos son en realidad gripe. La presencia de 'síntomas gripales' o *influenza-like illness* en inglés hace más probable la etiología por virus influenza. Muchos estudios han evaluado la validez de diferentes síntomas o definiciones de casos de síndrome gripal. No obstante, la aplicación e interpretación de los hallazgos de estos estudios se ven obstaculizadas por diferentes metodologías, diferentes entornos clínicos, diferentes criterios de inclusión y conclusiones inconsistentes [6]. En los períodos epidémicos, la presencia de fiebre y tos en las primeras 48 horas son los síntomas que mejor indican que existe infección gripal, alcanzando un valor predictivo positivo de más del 80%; en cambio, la odinofagia se asocia negativamente [7].

El estudio ALIC4E fue un ensayo clínico europeo multicéntrico en diferentes nodos de Europa donde se evaluó la efectividad de oseltamivir en pacientes con síntomas gripales, siendo el nodo de Cataluña el que introdujo más casos [8]. El objetivo

de este estudio fue determinar la prevalencia de infección gripal y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con y sin gripe confirmada microbiológicamente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los médicos participantes procedentes de 13 centros de salud de Cataluña reclutaron pacientes mayores de 18 años con síntomas gripales de  $\leq 72$  horas de evolución durante las épocas epidémicas gripales de los inviernos de 2016/2017 y de 2017/2018. Se definió sospecha clínica de gripe como la presencia autodeclarada de fiebre de aparición brusca combinada con al menos un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, secreción nasal o taponamiento nasal) y al menos un síntoma sistémico (cefalea, dolor muscular, sudoración, escalofríos o cansancio) [9,10].

Se pidió a los pacientes que evaluaran la intensidad de fiebre, la congestión nasal, dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar, dolor muscular, sudores/escalofríos, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, cansancio/debilidad, dificultades para dormir, mareos y sensación de malestar general y lo puntuaran en una escala Likert como no presente, problema leve, problema moderado o problema intenso. Combinamos estos dos últimos y consideramos la presencia de síntomas moderados e intensos. Los pacientes valoraron su estado de salud mediante una escala visual analógica con el cuestionario Eq-5D, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable) [11].

Durante esta visita inicial se tomó un hisopo nasofaríngeo (COPAN®) de cada paciente, se conservó en medio UTM congelado a las 24 horas de la extracción como máximo y se analizó de forma centralizada en el Servicio de Microbiología de la Universidad de Amberes (Bélgica) utilizando un Multiplex Real Time PCR para la detección de genes patógenos de Fast Track Diagnostics 21 (Fast Track Diagnostics, Luxemburgo), analizándose presencia de *Influenzavirus A* y *B*, virus respiratorio sincitial, coronavirus NL63, HKU1, 229E y OC43, rinovirus, metapneumovirus humano, enterovirus, adenovirus, bocavirus, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, echovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus influenzae b* [12].

Se recogió asimismo información sobre nuevos contactos al servicio sanitario, así como hospitalizaciones en las dos semanas posteriores a la visita.

**Análisis estadístico.** Se estimaron las frecuencias absolutas del estudio microbiológico y se usaron pruebas de chi cuadrado y t de Student para comparar los resultados observados en el grupo de gripe confirmada y aquellos sin confirmación microbiológica de gripe. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

**Aspectos éticos.** Se pidió consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en este estudio. Registro del ensayo: eudract, 2014-004471-23. El Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de referencia que aprobó el estudio fue el CEIm del Hospital Clínic de Barcelona

(código CB/ALICE/0010). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios aprobó el ensayo clínico (autorización fechada en 25/01/2016).

## RESULTADOS

Se reclutaron a un total de 427 pacientes con sospecha de gripe (95 en la primera temporada y 328 pacientes en la segunda), con una edad media de  $43,7 \pm 14$  años y 185 fueron hombres (43,3%). Habían recibido la vacuna contra la gripe en los doce meses anteriores a su inclusión 35 pacientes (8,2%) (Tabla 1).

Presentaron microbiología negativa 76 pacientes (Figura 1). Un total de 172 pacientes fueron positivos a *Influenzavirus A* y 107 a *Influenzavirus B*. Fueron positivos a *Influenzavirus A* y/o *B* un total de 240 pacientes (56,2%). Se aisló solo el virus de la gripe en 167 pacientes mientras que en 67 casos se aisló una cepa bacteriana asociada al virus de la gripe (Figura 2). En un total de 108 casos se aisló *S. aureus* (25,3%) y en 37 alguna especie de coronavirus (8,7%): diez por coronavirus NL63, siete por coronavirus HKU1, 14 por coronavirus 229E y seis por coronavirus OC43. Un total de 32 pacientes presentaron infección por rinovirus (7,5%), 28 por neumococo (6,6%), ocho por metapneumovirus humano (1,9%) y siete por bocavirus (1,7%). El resto de las infecciones fueron causadas por el virus respiratorio sincitial en cuatro casos y uno por *M. pneumoniae* y otro por enterovirus.

Tal como puede observarse en la tabla 1, la presencia de tos, dolores musculares, cansancio/debilidad y mareos fue estadísticamente distinta en los grupos de pacientes con gripe y sin gripe. La sensación moderada-intensa de algunos síntomas fue significativamente más prevalente entre los pacientes confirmados de gripe comparado con aquellos que no la tuvieron. La presencia de tos moderada-intensa fue significativamente superior en los pacientes con gripe (179 casos [74,6%] vs. 109 [58,3%] entre aquellos que dieron negativo para gripe;  $p < 0,001$ ). La presencia de dolores musculares moderados o intensos también fue significativamente más alta entre los pacientes con gripe confirmada (216 casos [90%] vs 151 [80,8%];  $p < 0,01$ ), así como debilidad y cansancio (210 pacientes [87,5%] vs. 146 [78,1%];  $p < 0,05$ ) y mareos (48 pacientes [20%] vs. 19 [10,2%];  $p < 0,01$ ). El estado de salud autodeclarado fue significativamente más bajo en el grupo de pacientes con gripe confirmada (media de  $36,3 \pm 18,2$  vs  $41,7 \pm 17,8$  en pacientes sin gripe;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en cuanto a hospitalizaciones en dos semanas posteriores entre los dos grupos (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de la gripe es clínico y muchas veces nos crea dudas en el momento de diagnosticar a nuestros pacientes. Desafortunadamente, no hay ningún síntoma o combinación de síntomas y signos específico de esta infección y, prueba

de ello, es la observación en nuestro estudio de que aproximadamente la mitad de los pacientes con una sospecha de gripe la presentaban en realidad. A diferencia de otros estudios hemos evaluado la prevalencia de infección gripal con la presencia de síntomas y signos de gripe que los pacientes puntúan de intensidad moderada a intensa. La presencia de tos, dolores musculares, mareos y cansancio de intensidad moderada-intensa se asociaron en mayor medida con la infección gripal. Un estado general autodeclarado bajo también hace más probable la infección por virus influenza.

Este estudio presenta dos conclusiones: solo algo más de la mitad de los pacientes con sintomatología gripal que acuden a nuestras consultas de atención primaria tienen verdaderamente gripe y la prevalencia de gripe confirmada microbiológicamente es más elevada cuando los pacientes presentan síntomas moderado-intensos de tos, debilidad y cansancio, mareos y dolores musculares junto con una puntuación de estado de salud bajo.

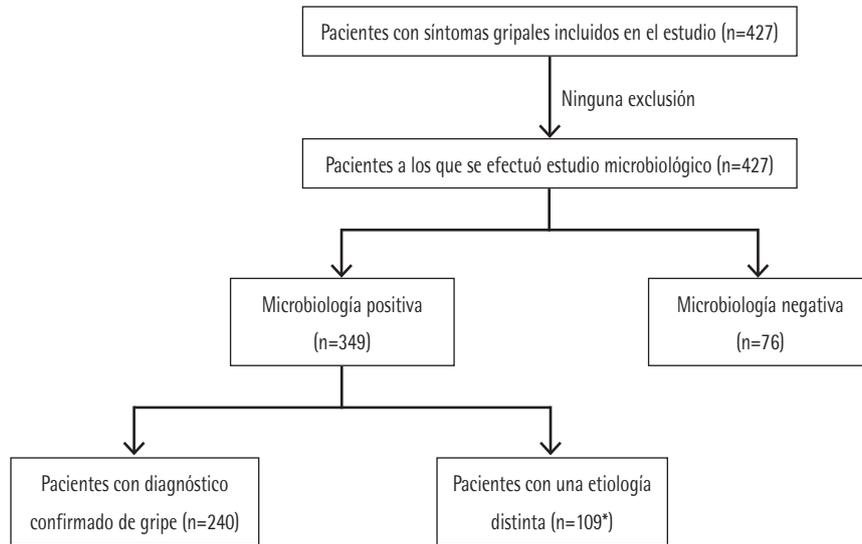
Estos resultados se han replicado en otros ámbitos. Michiels et al encontraron una prevalencia de gripe del 52% [13] y en otro estudio efectuado en un departamento de emergencias, del 42% [14]. En España, Reina et al observaron una prevalencia incluso más baja, de tan solo el 32,5% [15]. Distintas revisiones sistemáticas sobre el papel de los síntomas y signos en el diagnóstico de gripe se han publicado hasta la fecha [13,16,17]. En ninguna de estas publicaciones se observó que existiera algún síntoma o signo gripal que pueda ayudar al clínico a diagnosticar o descartar gripe de forma fehaciente. En general, la ausencia de fiebre y de tos reducen claramente la probabilidad de presentar gripe. La diferencia con otros estudios es que éstos usaron la simple presencia de síntomas sin tener en cuenta su intensidad. Navarro-Marí et al observaron que la presencia de fiebre, tos y rinorrea hacían más probable el diagnóstico de gripe [18]. En el estudio GRACE los pacientes con fiebre, tos y escalofríos presentaron mayor porcentaje de gripe [19]. Nosotros no observamos esta asociación con rinorrea, escalofríos y fiebre, aunque los dos últimos fueran algo más frecuentes entre los pacientes con diagnóstico microbiológico de gripe. No obstante, se incluyeron pacientes con infección del tracto respiratorio inferior.

En el presente estudio se preguntó a los pacientes por la intensidad de los síntomas que presentaban, intentando reproducir lo que hacemos de forma habitual cuando los pacientes nos manifiestan su sintomatología. Normalmente no damos importancia o damos menor relevancia cuando los síntomas son leves; en cambio, damos más importancia cuando éstos son moderados e intensos. Cada vez más en los estudios en infecciones del tracto respiratorio inferior se tiene más en cuenta la presencia de síntomas moderados a intensos. Por ello, no podemos comparar los resultados de este estudio con otros estudios o revisiones que usan solo la presencia o ausencia de síntomas.

Todos los pacientes incluidos en este estudio participaron en un ensayo clínico sobre la efectividad de oseltamivir. Por tanto, fueron pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en un estudio. No sabemos cuántos pacientes rehusaron entrar en el estudio ya que no to-

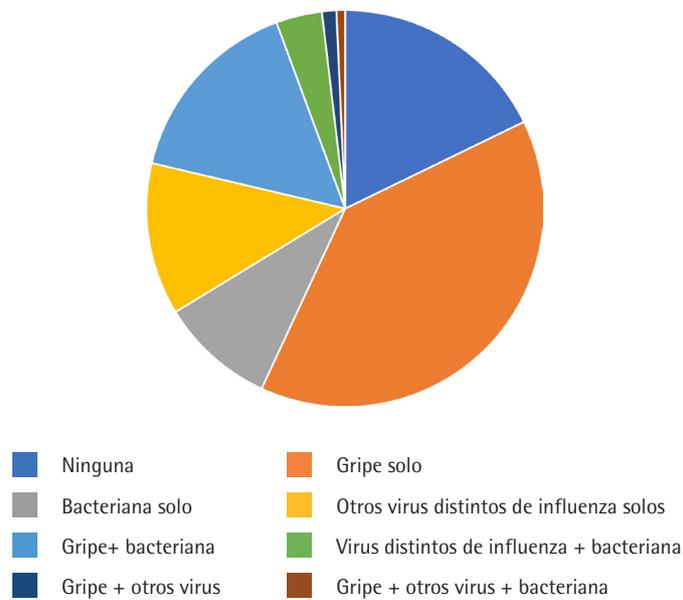
<b>Tabla 1</b>		<b>Características basales de los pacientes incluidos en el estudio</b>			
		Pacientes con gripe confirmada (n=240)	Pacientes sin gripe (n=187)	Total de pacientes (n=427)	P
Edad, años (DE)		44,4 (12,7)	42,7 (15,5)	43,7 (14,0)	0,006
Hombres, n (%)		103 (42,9)	82 (43,9)	185 (43,3)	0,992
Fumadores, n (%)		61 (25,4)	43 (23,0)	104 (24,4)	0,667
Vacunación antigripal en el último año, n (%)		17 (7,1)	18 (9,6)	35 (8,2)	0,377
Vacunación antineumocócica en los últimos cinco años, n (%)		2 (0,8)	6 (3,2)	8 (1,9)	0,136
Síntomas de menos de 24 horas de duración, n (%)		84 (35,0)	63 (33,7)	147 (34,4)	0,954
Índice de masa corporal, en kg/m <sup>2</sup> , media (DE)		26,0 (5,0)	28,7 (44,7)	27,2 (29,9)	0,343
Temperatura axilar en la visita inicial, °C (DE)		37,2 (0,9)	37,1 (0,9)	37,2 (0,9)	0,751
Pulso en la visita inicial en latidos/minuto, media (DE)		87,5 (14,2)	84,0 (15,4)	86,0 (14,8)	0,220
Estado de salud autodeclarado (escala visual analógica), media (DE)		36,3 (18,2)	41,7 (17,8)	38,7 (18,2)	0,005
Fiebre autodeclarada en la visita inicial, n (%)					0,123
No presente		15 (6,3)	18 (19,6)	33 (7,7)	
Problema leve		39 (16,3)	43 (23,0)	82 (19,2)	
Problema moderado		132 (55,2)	94 (50,3)	226 (53,1)	
Problema intenso		53 (22,2)	32 (17,1)	85 (20,0)	
Congestión nasal en la visita inicial, n (%)					0,051
No presente		45 (18,8)	55 (29,4)	100 (23,4)	
Problema leve		82 (34,2)	56 (29,9)	138 (32,3)	
Problema moderado		96 (40,0)	60 (32,1)	156 (36,5)	
Problema intenso		17 (7,1)	16 (8,6)	33 (7,7)	
Dolor de garganta en la visita inicial, n (%)					0,713
No presente		57 (23,8)	43 (23,0)	100 (23,4)	
Problema leve		84 (35,0)	57 (30,5)	141 (33,0)	
Problema moderado		76 (31,7)	66 (35,3)	142 (33,3)	
Problema intenso		23 (9,6)	21 (11,2)	44 (10,3)	
Dolor de cabeza en la visita inicial, n (%)					0,774
No presente		15 (6,3)	8 (4,3)	23 (5,4)	
Problema leve		37 (15,4)	28 (15,0)	65 (15,2)	
Problema moderado		122 (50,8)	102 (54,5)	224 (52,5)	
Problema intenso		66 (27,5)	49 (26,2)	115 (26,9)	
Tos en la visita inicial, n (%)					0,003
No presente		14 (5,8)	24 (12,8)	38 (8,9)	
Problema leve		47 (19,6)	54 (28,9)	101 (23,7)	
Problema moderado		128 (53,3)	74 (39,6)	202 (47,3)	
Problema intenso		51 (21,3)	35 (18,7)	86 (20,1)	
Disnea en la visita inicial, n (%)					0,211
No presente		171 (71,3)	116 (62,0)	287 (67,2)	
Problema leve		46 (19,2)	51 (27,3)	97 (22,7)	
Problema moderado		21 (8,8)	18 (9,6)	39 (9,1)	
Problema intenso		2 (0,8)	2 (1,1)	4 (0,9)	
Dolores musculares en la visita inicial, n (%)					0,023
No presente		6 (2,5)	4 (2,1)	10 (2,3)	
Problema leve		18 (7,5)	32 (17,1)	50 (11,7)	
Problema moderado		114 (47,5)	83 (44,4)	197 (46,1)	
Problema intenso		102 (42,5)	68 (36,4)	170 (39,8)	

<b>Tabla 1</b>		<b>Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (cont.)</b>			
		Pacientes con gripe confirmada (n=240)	Pacientes sin gripe (n=187)	Total de pacientes (n=427)	P
<b>Sudores/escalofríos en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	28 (11,7)	18 (9,6)	46 (10,8)	0,068
	Problema leve	43 (17,9)	53 (28,3)	96 (22,5)	
	Problema moderado	117 (48,8)	85 (45,5)	202 (47,3)	
	Problema intenso	52 (21,7)	31 (16,6)	83 (19,4)	
<b>Diarrea en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	219 (91,3)	161 (86,1)	380 (89,0)	0,411
	Problema leve	16 (6,7)	20 (10,7)	36 (8,4)	
	Problema moderado	4 (1,7)	5 (2,7)	9 (2,1)	
	Problema intenso	1 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,5)	
<b>Náuseas y/o vómitos en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	178 (74,2)	148 (79,1)	326 (76,3)	0,555
	Problema leve	46 (19,2)	30 (16,0)	76 (17,8)	
	Problema moderado	15 (6,3)	9 (4,8)	24 (5,6)	
	Problema intenso	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)	
<b>Dolor abdominal en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	186 (77,5)	155 (82,9)	341 (79,9)	0,318
	Problema leve	45 (18,8)	26 (13,9)	71 (16,6)	
	Problema moderado	9 (3,8)	5 (2,7)	14 (3,3)	
	Problema intenso	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,2)	
<b>Cansancio/debilidad en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	5 (2,1)	9 (4,8)	14 (3,3)	0,014
	Problema leve	25 (10,4)	32 (17,1)	57 (13,3)	
	Problema moderado	132 (55,0)	106 (56,7)	2238 (55,7)	
	Problema intenso	78 (32,5)	40 (21,4)	118 (27,6)	
<b>Dificultades para dormir en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	53 (22,1)	57 (30,5)	110 (25,8)	0,085
	Problema leve	75 (31,3)	57 (30,5)	132 (30,9)	
	Problema moderado	81 (33,8)	60 (32,1)	141 (33,0)	
	Problema intenso	31 (12,0)	13 (7,0)	44 (10,3)	
<b>Mareos en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	131 (54,6)	126 (67,4)	257 (60,2)	0,021
	Problema leve	61 (25,4)	42 (22,5)	103 (24,1)	
	Problema moderado	42 (17,5)	17 (9,1)	59 (13,8)	
	Problema intenso	6 (2,5)	2 (1,1)	8 (1,9)	
<b>Malestar general en la visita inicial, n (%)</b>					
	No presente	2 (0,8)	4 (2,1)	6 (1,4)	0,193
	Problema leve	9 (3,8)	13 (7,0)	22 (5,22)	
	Problema moderado	132 (55,0)	107 (57,2)	239 (56,0)	
	Problema intenso	97 (40,4)	63 (33,7)	160 (37,5)	
<b>Hospitalización en los siguientes 14 días</b>					
		8 (3,5)	2 (1,1)	10 (2,5)	0,196



**Figura 1** | Esquema general del estudio.

\*Se aislaron otros microorganismos en un total de 226 pacientes



**Figura 2** | Resultados del laboratorio de microbiología de los 427 pacientes con síntomas gripales

dos los investigadores participantes (enumerados en los agradecimientos) registraron esta información. Por tanto, no podemos saber si los pacientes que declinaron participar fueron distintos de aquellos que fueron incluidos. Uno de los criterios de exclusión de este estudio fue la duración previa de síntomas, ya que solo se incluyeron aquellos con tres o menos días de sintomatología. En España, sin embargo, la mayoría de los pacientes acuden a nuestras consultas antes de este tiempo. No obstante, todos aquellos que sí lo fueron reunieron los criterios de inclusión de sintomatología gripal y aunque participaron muchos investigadores en el nodo de Cataluña, todos los pacientes tenían que haber reunido una serie de criterios para poder ser reclutados por lo que se trataba de individuos homogéneos con síntomas de gripe, reproduciendo de esta forma lo que se hace habitualmente en atención primaria y en todo caso todos estos pacientes hubieran sido diagnosticados de gripe. Además, la información de los síntomas en la visita inicial fue registrada por los médicos investigadores el día que los pacientes acudieron al centro de salud y fueron ellos los que puntuaron la intensidad de los síntomas en esta visita basal.

Otra limitación del estudio es que se trata de un estudio secundario a partir de los datos de los pacientes incluidos solo en un nodo. En España participaron otros nodos (en Santiago de Compostela con población infantil y Hospital Clínic con población adulta). A pesar de esto, se incluyeron en este estudio más de 400 pacientes y no pensamos que los resultados hubiesen sido significativamente distintos en caso de haber tenido en cuenta todos los pacientes que se reclutaron en nuestro país.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a Rosa Morros por la supervisión farmacovigilancia y ética del nodo de Cataluña, a Patricia Fernández-Vandellós por la solicitud del comité de ética y por los tramites en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y a Emily Bongard y Johanna Cook por la coordinación central del estudio.

Queremos agradecer al resto de los médicos que registraron pacientes en este estudio: Silvia Hernández, Silvia Crispí y Aitor Alfaro (Centro de Salud Jaume I), Yuri Ochiai Martí, Maite Martínez Mendoza y Cristina Domingo Puig (Centro de Salud Via Roma), Jose M. Cots Yago (Centro de Salud La Marina), Sonia Martínez Láinez, Beatriz Arizaga Ciordia, Rosaura Figueras, Priscila Gayamina Trujillo, Silvia Duran Alcobet, Susana Veiga Sánchez, Patricia Lorenzo Nieto, M. Rosa Martín Andorra y Mercedes Escudero Hernández (Centro de Salud 17 de setembre), Josep Toll Clavero, Iris M. Ojeda Cuchillero, Magda Martí Nogué, Aida Molero Arcos, Beatriz Elena Caldon Vilhoir y Marta Soler Costa (Centro de Salud Gavarra), Carme Berbel Navarro, Elena de Prado Peña, M. Josep López Gómez, M. Teresa Ros Elvira, Gemma Gracia Tolsa, María Pilar Polo, Marta Chávez Gibert y Cristina Cobo Valverde (Centro de Salud Ca n'Oriac), Francisco Hernansanz Iglesias, Marta Molina Molina, Pilar Fernández Morral, Vanessa Cruz Muñoz, Encarnación Cruz Garzón, Marta Sebastián Prieto y Lara González Santalucia

(Centro de Salud Nord), August Huertas Campistol y Natalia Amorós (Centro de Salud Sant Martí), Marina Bas Florido, Jordi Carbonell, Francesc Torres y Paulina Casanovas (Centro de Salud Horta - Urgencias), Elisabeth Tapia y Josep Balsells (Centro de Salud Sant Pere Reus), Núria López Rillo (Centro de Salud Casernes-Urgencias), Lucas Mengual, Francesc Julià y Paula Gabriel (Centro de Salud Badia).

Nuestro agradecimiento al servicio de microbiología de la Universidad de Amberes por el análisis de las muestras y a los laboratorios que gestionaron la congelación, conservación y envío de muestras: Andrea Caballero y Andrés Antón (Laboratori Hospital Vall d'Hebrón), Paloma Salas, Francisca Navajas y Núria Barba (Laboratori Catlab), Lluís Gallart (Laboratori Biobanc Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili), Mercè Aguilar y Elisabet Grenzner (Laboratori Clínic l'Hospitalet - Just Oliveras).

## FINANCIACIÓN

Comisión Europea, Seventh Framework Programme.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

CCB declara haber recibido becas del National Institute for Health Research (NIHR), becas del NIHR Health Technology Assessment Programme, becas del NIHR Health Protection Research Unit on Health Care Associated Infections and Antimicrobial Resistance, becas del NIHR Health for the MedTech and In Vitro Diagnostics Cooperative for innovative diagnostics and monitoring technology to enhance Community Healthcare, honorarios personales de Pfizer and Roche Molecular Systems y becas de Roche Molecular Diagnostics. AWvdV informa de honorarios personales de Reckitt Benckiser. CL afirma haber recibido fondos para investigación de Abbott Diagnostics. Los otros autores no declaran conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Basile L, Torner N, Martínez A, Mosquera MM, Marcos MA, Jane M; PIDIRAC sentinel surveillance network. Seasonal influenza surveillance: Observational study on the 2017-2018 season with predominant B influenza virus circulation. *Vacunas* 2019;20:53-9. doi: 10.1016/j.vacun.2019.09.003.
2. Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med* 2020;46:153-62. doi: 10.1007/s00134-019-05868-8.
3. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167:394-409. doi: 10.7326/M17-0848.
4. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:500-11. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.

5. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995–1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis* 1999;28:283–90. doi: 10.1086/515117.
6. Woolpert T, Brodine S, Lemus H, Waalen J, Blair P, Faixet D. Determination of clinical and demographic predictors of laboratory-confirmed influenza with subtype analysis. *BMC Infect Dis* 2012;12:129. doi: 10.1186/1471-2334-12-129.
7. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243–7. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243.
8. Butler CC, van der Velden AW, Bongard E, Saville BR, Holmes J, Coenen S, et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:42–52. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32982-4.
9. Bongard E, van der Velden AW, Cook J, Saville B, Beutels P, Munck Aabenhus R, et al. Antivirals for influenza-like illness? A randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness in primary care (ALIC4E): the ALIC4E protocol. *BMJ Open* 2018;8:e021032. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021032.
10. The European Commission. 2012/506/EU: Commission implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538) Text with EEA relevance. Publications Office of the European Union, 2012. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/10ed460f-0711-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-en> (acceso 14 de febrero de 2021).
11. Herdman M, Badia S, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28:425–30. doi: 10.1016/S0212-6567(01)70406-4.
12. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1158–63. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.004.
13. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2011;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
14. Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR, Thind K, Alarcon Manchego P, Faisal A, et al. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *Am J Emerg Med* 2015;33:770–5. doi: 10.1016/j.ajem.2015.03.008.
15. Reina J, López C, Red Centinela de Vigilancia de la Gripe de las Islas Baleares. ¿Es gripe todo lo que clínicamente parece gripe? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:334–5. doi: 10.1016/j.eimc.2013.07.010.
16. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293:987–97. doi: 10.1001/jama.293.8.987.
17. Ebell MH, White LL, Casault T. A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:1–5. doi: 10.3122/jabfm.17.1.1.
18. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M, Influenza Surveillance network in Andalusia, Spain Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:275–9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.08.014
19. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Zuithoff NP, van Essen GA, Ebell MH, et al, on behalf of the GRACE Consortium. Validity of a clinical model to predict influenza in patients presenting with symptoms of lower respiratory tract infection in primary care. *Fam Pract* 2015;32:408–14. doi: 10.1093/fampra/cmz039.