

Diagnòstic ràpid de grip en lactants i infants menors de 6 anys a l'atenció primària

Ana Marta Valente¹, Mònica Vilà², Josep Ferrer³, Josep M. Casanovas³, Andrés Antón⁴, Diego van Esso⁵, Carlos Rodrigo⁶; pel Grup BCN_FLU*

¹ Centre d'Atenció Primària Ciutat Meridiana. Barcelona. ² Centre d'Atenció Primària Carmel. Barcelona. ³ Centre d'Atenció Primària Roquetes-Canteres. Barcelona. ⁴ Unitat de Virus Respiratoris, Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵ Servei d'Atenció Primària Muntanya. Àmbit Atenció Primària Barcelona Ciutat. Barcelona. ⁶ Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Fonament. La taxa d'incidència de la grip en l'edat pediàtrica és la més elevada de la població, i el diagnòstic és difícil els primers anys de vida perquè té una simptomatologia inespecífica. Els tests de diagnòstic ràpid (TDR) de grip podrien millorar el maneig dels pacients en atenció primària.

Objectiu. Estudiar si el diagnòstic de grip amb un TDR objectiu en lactants i infants menors de 6 anys disminueix el consum d'antibiòtics i el nombre de consultes successives.

Mètode. Estudi longitudinal prospectiu descriptiu realitzat durant la temporada epidèmica 2016-2017 en quatre centres d'atenció primària de Barcelona, a lactants i infants fins als 6 anys. Amb una mostra de frotis nasofaríngi es van fer dos tipus de TDR i al cap de 10 dies s'efectuava un seguiment telefònic demanant l'evolució de la simptomatologia, l'antibioteràpia rebuda, les consultes fetes i el contagi familiar produït.

Resultats. Es van diagnosticar 55 casos de grip A, amb una edat mitjana de 33 mesos. La durada de la febre abans del diagnòstic va ser de 2,1 dies i de 3,2 dies després del diagnòstic, amb una temperatura mitjana de 38,9°C. La simptomatologia més freqüent va ser la respiratòria, amb una durada mitjana després del diagnòstic de 6-7 dies. Van rebre antibioteràpia dos pacients, es van efectuar 18 reconsultes i es va objectivar un contagi de 50 persones en 29 famílies.

Conclusions. La baixa prescripció antibiòtica i de consultes successives semblen confirmar que fer el diagnòstic en la consulta mateix és útil per aconseguir aquest objectiu.

Paraules clau: Grip. Test de diagnòstic ràpid. Atenció primària.

DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE GRIPE EN LACTANTES Y NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Fundamento. La tasa de incidencia de gripe en edad pediátrica es la más elevada de la población y su diagnóstico es difícil en los primeros años de vida por su sintomatología inespecífica. Los tests de diagnóstico rápido (TDR) de gripe podrían mejorar el manejo de los pacientes en atención primaria.

Objetivo. Estudiar si el diagnóstico de gripe con un TDR en lactantes y niños menores de 6 años disminuye el consumo de antibióticos y el número de consultas sucesivas.

Método. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo descriptivo durante la temporada epidémica de 2016-2017 en cuatro centros de atención primaria de Barcelona, a lactantes y niños hasta los 6 años. Con una muestra de frotis nasofaríngeo se realizaron dos tipos de TDR y a los 10 días se efectuaba el seguimiento telefónico, preguntando por la evolución de la sintomatología, la antibioterapia recibida, las consultas realizadas y el contagio familiar producido.

Resultados. Se diagnosticaron 55 casos de gripe A, con una edad media de 33 meses. La duración media de la fiebre antes del diagnóstico fue de 2,1 días y de 3,2 días después del diagnóstico, con una temperatura media de 38,9°C. La sintomatología más frecuente fue la respiratoria, con una duración media tras el diagnóstico de 6-7 días. Recibieron antibioterapia dos pacientes, se efectuaron 18 reconsultas y se objetivó un contagio de 50 pacientes en 29 familias.

Conclusiones. La baja prescripción antibiótica y del número de consultas sucesivas parecen confirmar que realizar el diagnóstico en la propia consulta es útil para conseguir este objetivo.

Palabras clave: Gripe. Test de diagnóstico rápido. Atención primaria.

RAPID DIAGNOSIS OF INFLUENZA IN INFANTS AND CHILDREN YOUNGER THAN 6 YEARS OF AGE IN PRIMARY CARE

Background. The incidence of influenza in children is the highest among all age groups, and its diagnosis may be difficult in the first years of life due to the non-specific symptoms. Rapid diagnostic tests (RDT) of influenza could improve the management of patients in the primary care setting.

Treball presentat com a comunicació oral a la XXIII Reunió Anual de la Societat Catalana Pediatria (Blanes, maig 2017), guanyadora del premi a la millor presentació oral en atenció primària.

Aquest estudi ha estat finançat per AstraZeneca Farmacèutica Spain SA i ha rebut un ajut a la recerca en la 9a convocatòria de les Beques XB de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut.

* Els membres del Grup BCN_FLU se citen al final d'aquest article.

Correspondència: Ana Marta Valente
Centre d'Atenció Primària Ciutat Meridiana
C/ Sant Feliu de Codines, 2. 08033 Barcelona
anamarta.valente@gmail.com

Treball rebut: 12.03.2018
Treball acceptat: 15.10.2018

Valente AM, Vilà M, Ferrer J, Casanovas JM, Antón A, van Esso D, Rodrigo C; pel Grup BCN_FLU.
Diagnòstic ràpid de grip en lactants i infants menors de 6 anys a l'atenció primària.
Pediàtr Catalana. 2018;78(4):140-4.

Objective. To investigate if the diagnosis of influenza using RDT in infants and children under 6 years resulted in a decrease in the prescription of antibiotics and in the number of follow-up medical visits.

Method. We conducted a descriptive prospective longitudinal study during the 2016-2017 epidemic season in four primary care centers of Barcelona, with infants and children up to 6 years of age. Two types of RDT using a nasopharyngeal swab sample were performed, with a follow-up telephone call 10 days later to inquire about symptoms, antibiotic treatment received, additional medical visits, and family contagion noted.

Results. A total of 55 cases of influenza A were diagnosed, at a median age of 33 months. The median duration of fever before and after the diagnosis was 2.1 and 3.2 days, respectively, with a median temperature of 38.9°C. The most frequent symptomatology was respiratory, with a median duration after diagnosis of 6-7 days. Two patients received antibiotic therapy, 18 additional medical visits were carried out, and 50 individuals were reported to be infected among 29 families.

Conclusions. The low antibiotic prescription and number of following medical visits seem to confirm that a rapid diagnosis performed during the initial consultation is useful for achieving those goals.

Keywords: *Influenza. Rapid diagnostic tests. Primary Care.*

Introducció

La grip és una malaltia que afecta tota la població, però que té una incidència més alta en l'edat pediàtrica, sobretot en els grups de 0-4 anys i de 5-14 anys, amb taxes, en el pic de l'epidèmia, de fins a 800 casos per 100.000 habitants (temporades gripals de 2015-2016 i 2016-2017 a Catalunya)¹. La malaltia afecta anualment el 20-30% de la població pediàtrica, i fins al 50% en grups determinats, com els assistents a les llars d'infants².

Els infants tenen un paper clau en la transmissió del virus de la grip en la comunitat perquè són la població més susceptible a la infecció i font de transmissió a altres contactes propers. La seva limitada immunitat prèvia provoca que presentin altes càrregues virals a la nasofaringe, amb excreció viral durant temps més perllongats. El contacte proper amb els infants a les llars d'infants o les escoles és un altre factor que afavoreix la transmissió dels virus gripals en la comunitat³.

El diagnòstic clínic de grip en lactants i infants és difícil, donada la inespecificitat i la subjectivitat dels símptomes útils per al diagnòstic, com cefalea i miàlgia, ja que són difícils de detectar en edats primerenques⁴. La circulació d'altres virus causants de la malaltia amb una presentació clínica similar a la provocada pels virus de la grip dificulten el diagnòstic etiològic correcte en absència de proves objectives. En absència d'aquestes proves el diagnòstic sol ser de síndrome gripal o de virasi, de manera que se subestima el veritable impacte de la grip en la població pediàtrica, especialment en els menors de 6 anys⁵.

En absència d'un diagnòstic etiològic, els infants són sotmesos sovint a proves complementàries de laboratori o radiològiques, i a tractament antibiòtic empíric⁶.

La prescripció excessiva i inadequada d'antibiòtics és un dels factors principals en el desenvolupament de resistències antibiòtiques, de manera que millorant el diagnòstic etiològic de les infeccions del tracte respiratori, es podria fer un consum més racional d'antibiòtics, i disminuir el desenvolupament de resistències antibiòtiques⁷. En una revisió sistemàtica es van constatar nivells elevats de prescripció antibiòtica (7%-55%) en pacients diagnosticats de grip amb variacions importants segons l'edat: el 8% de les infeccions gripals en el grup de 7 a 13 anys, el 28% en el grup de 3 a 6 anys, i el 42% en menors de 3 anys³.

Com a prova objectiva es poden fer tests de detecció ràpida (TDR) per al diagnòstic microbiològic dels virus de la grip en mostra respiratòria, que proporcionen resultats en pocs minuts, de forma específica, i que segons el seu disseny es poden utilitzar en el lloc d'atenció del pacient.

La sensibilitat i l'especificitat dels TDR d'última generació, basats en la detecció d'àcids nucleics o en la detecció antigènica per immunofluorescència amb detecció objectiva automatitzada, són molt elevades. Els TDR moleculars, que detecten la presència d'àcids nucleics dels virus, són els que tenen una sensibilitat més elevada. El test Influenza A/B Cobas® Liat® (Roche, EUA) té una sensibilitat del 96 al 100% per al virus de la grip A i del 94,4 al 100% per al B, i una especificitat del 98,3 al 100% per a tots dos⁸⁻¹⁰. Els TDR basats en detecció d'antigen per immunofluorescència i lectura objectiva automatitzada també tenen una bona sensibilitat, encara que inferior als moleculars. El test Sofia® Influenza A+B (Quidel, EUA) presenta una sensibilitat del 67,5 al 79% per al virus de la grip A i del 50 al 92,9% per al B, i una especificitat de 99% per al A i 96,7% per al B¹¹⁻¹³.

Aquests tests, però, tenen un cost elevat, i per tant cal avaluar-ne l'impacte en l'atenció primària per definir en quines condicions s'haurien d'utilitzar.

Malgrat que tenen una especificitat elevada, aquestes proves poden donar falsos positius en períodes interepidèmics o amb molt baixa prevalença de la malaltia.

L'objectiu principal de l'estudi va ser descriure el consum d'antibiòtics i el nombre de consultes successives en diferents dispositius sanitaris en lactants i infants menors de 6 anys diagnosticats de grip amb un TDR. Els objectius secundaris van ser avaluar la prevalença de la infecció per virus de la grip i la simptomatologia associada en aquest grup d'edat, així com objectivar el nombre de casos de grip en l'entorn familiar a partir del cas diagnosticat.

Pacients i mètodes

Es va fer un estudi longitudinal prospectiu i descriptiu durant la temporada 2016-2017, en quatre centres d'atenció primària de l'àmbit Barcelona ciutat de

l'Institut Català de la Salut durant quatre setmanes a partir del moment en què es considerava iniciada l'epidèmia de grip segons l'Agència de Salut Pública de Catalunya. L'estudi va ser aprovat pel comitè ètic d'investigació clínica de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol.

La població inclosa van ser lactants i infants menors de 6 anys atesos en atenció primària pediàtrica que complien un dels criteris d'inclusió: 1) temperatura axil·lar igual o superior a 38°C en les últimes 72 hores o 2) temperatura axil·lar entre 37,2 i 38°C amb rinorrea, congestió nasal o tos. Tenir algun tipus de comorbiditat o immunosupressió era un criteri d'exclusió.

La recollida de mostra es va fer mitjançant un raspallat de la paret posterior de la nasofaringe mitjançant una torunda que es va resuspendre en un medi de transport universal per a virus. En paral·lel, a partir de la mateixa mostra es van fer dos TDR de lectura objectiva per a la detecció simultània dels virus de la grip A i B: d'una banda, el test Sofia® Influenza A+B (Quidel, EUA) i de l'altra, el test Influenza A/B Cobas® Liat® (Roche, EUA).

A tots els pacients se'ls lliurava un diari en què registren la seva evolució clínica: durada de la simptomatologia abans i després del diagnòstic (febre, rinorrea, congestió nasal, tos, irritabilitat, plor no habitual, inapetència, vòmits, diarrea, cefalea, miàlgies), l'antibioteràpia rebuda, les consultes successives fetes i el contagi familiar. Al cap de 10 dies, per mitjà d'una trucada telefònica, es feia el seguiment de cada pacient.

Es va fer una anàlisi estadística descriptiva de les dades recollides.

Resultats

Durant les 4 setmanes d'estudi es van incloure 87 pacients, dels quals 55 van ser positius per al virus de la grip A. El nombre de mostres estudiades per setmana va ser entre 20 i 33, amb una taxa de positivitat pels virus de la grip del 73% en la primera setmana, que va anar baixant fins al 52% en la quarta setmana (Fig. 1).

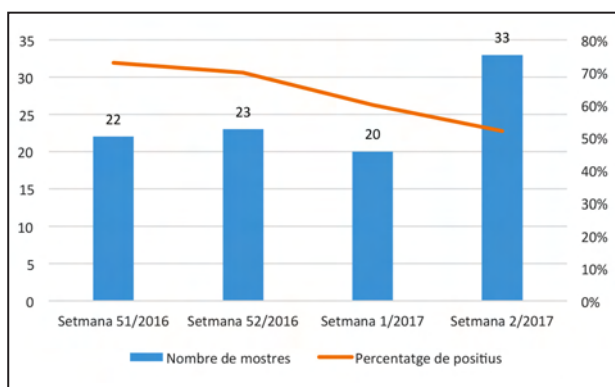


Fig. 1. Nombre de mostres recollides i percentatge de resultats positius per setmana.

L'edat mitjana dels pacients va ser de 33 mesos, amb una desviació estàndard de 17,57 mesos (7 mesos-6 anys). Cap dels 55 pacients amb grip confirmada estava vacunat i cap presentava algun dels factors de risc inclosos en els criteris de vacunació de la grip en pediatria.

La simptomatologia més freqüent va ser febre i símptomes respiratoris. La febre va tenir una durada mitjana abans del diagnòstic de 2,1 dies i de 3,2 dies després del diagnòstic, amb una temperatura mitjana de 38,9°C i màxima de 40,6°C. La simptomatologia respiratòria (rinorrea, congestió nasal i tos) va tenir una durada mitjana després del diagnòstic de 6 a 7 dies. La simptomatologia inespecífica (irritabilitat, plor inhabitual i inapetència) va tenir una durada mitjana de 2 a 3 dies després del diagnòstic. La simptomatologia digestiva (vòmits i deposicions dispèptiques), la cefalea i la miàlgia van ser molt poc freqüents, amb una durada mitjana prèvia i posterior al diagnòstic de 0,1 a 0,8 dies (Fig. 2).

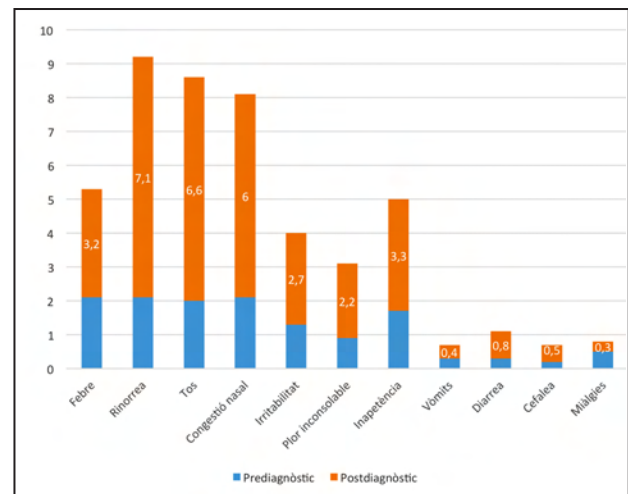


Fig. 2. Durada en dies de la simptomatologia, abans i després del diagnòstic.

Es va indicar tractament antibiòtic a dos pacients, per complicació bacteriana del seu quadre gripal (pneumònia i otitis mitjana aguda) dins els 10 dies posteriors al diagnòstic de grip. Es van fer un total de 18 reconconsultes, deu al centre d'atenció primària, tres al centre d'urgències d'atenció primària (CUAP) i cinc al servei d'urgències hospitalàries. I, finalment, es va detectar un contagi a 50 contactes secundaris de 29 famílies.

Discussió

Els resultats de l'estudi evidencien una baixa referència als símptomes típics de la síndrome gripal (cefalea i miàlgies) en edats primerenques, i una llarga durada dels símptomes respiratoris. Tots aquests factors ja descrits a la bibliografia prèvia són de gran importància en les decisions diagnosticoterapèutiques en pediatria, de manera que disposar d'un TDR pels virus de la grip

a les consultes d'atenció primària seria de gran ajuda per manejar millor el pacient.

El fet que durant la primera setmana de l'estudi –que coincidia amb l'inici de l'epidèmia de grip a Catalunya, segons dades del sistema de vigilància epidemiològica– la taxa de positivitat fos tan elevada suggereix que aquest estudi es va iniciar tard, i que el llindar epidèmic del virus de la grip específica per la població objecte d'estudi (menors de 6 anys) probablement s'havia superat unes setmanes abans.

Un estudi previ va avaluar l'impacte d'un TDR del virus de la grip, i va observar que els pacients amb test positiu tenien menys probabilitat de rebre antibioteràpia (20%) comparat amb els que presentaven un test negatiu (53%), a més de menys durada de l'antibioteràpia (3,5 vs 5,4 dies)¹⁴. En un altre estudi fet a Sri Lanka es va observar una disminució del 20% en la prescripció antibiòtica amb un TDR de grip positiu¹⁵.

Busson et al. van avaluar els avantatges en l'ús d'un TDR com a complement del diagnòstic clínic en un servei d'urgències. Es va observar el 10,7% menys d'hospitalitzacions i una reducció del 46,4% de prescripcions antibiòtiques i del 42,9% de proves complementàries addicionals quan el test confirmava la infecció pels virus de la grip¹⁶.

El nostre estudi sembla corroborar el que s'evidencia en els estudis previs, ja que mostra una baixa prescripció antibiòtica i un baix nombre de consultes successives en els pacients amb confirmació microbiològica d'infecció pel virus de la grip, però es requereix una mostra més extensa per poder extreure conclusions.

Disposar d'un TDR augmentaria la capacitat resolutiva del pediatre d'atenció primària, permetria transmetre el missatge que un tractament antibiòtic no és necessari en una patologia viral, i facilitaria explicar a la família l'evolució esperada de la simptomatologia, a més d'aclarir les mesures de control per minimitzar el possible risc de contagi familiar. S'aconseguiria, així, un millor maneig també per part de la família, amb un gran component educatiu.

L'alt contagi dins la família que es va evidenciar en aquest estudi també corrobora el que evidencia un anterior estudi retrospectiu espanyol en què s'ha observat una taxa de transmissió intrafamiliar del 47,8%, amb taxes de síndrome gripal en els progenitors del 9,1% previs al diagnòstic del cas índex, i del 23,9% després d'aquest diagnòstic, fet que suggereix una transmissió dels adults a partir dels infants¹⁷.

Aquestes dades demostren la importància del pacient pediàtric com a vector de transmissió de la infecció. Amb un diagnòstic etiològic precoç es podria aconseguir un major nivell d'alerta de contagi en les poblacions de risc convivents, i implementar, si es considerés oportú, mesures de control o prevenció de la transmissió per reduir les possibilitats de contagi.

Aquest estudi ha permès assolir més consciència de la càrrega d'aquesta malaltia, moltes vegades subestimada en la població infantil, i com hem vist, rellevant com a punt d'inici de l'epidèmia de grip a la comunitat.

La implantació d'un TDR de grip en atenció primària requereix més estudis i la validació amb un grup control, però els resultats preliminars exposats suggereixen que disposar d'un diagnòstic etiològic del virus de la grip a la consulta, per fer-ne el diagnòstic en edats en què la simptomatologia inespecífica dificulta el diagnòstic clínic, podria tenir un impacte positiu en el maneig d'aquests pacients i en la detecció precoç d'aquesta malaltia amb gran repercussió en la salut pública.

Agraïment

Agraïm la participació en l'estudi als professionals següents:

Rosa Maria Castella Torres i Celia Vázquez Ares (infermeres al Centre d'Atenció Primària Ciutat Meridiana), Emma Vilaró Fernández (infermera al Centre d'Atenció Primària Carmel), Rosario Álvarez Álvarez, Mariona Castella Soler i Mireia Díaz Doco (infermeres al Centre d'Atenció Pediàtrica Integral Casernes), Sònia Burch Piñol (metgessa de família al Centre d'Atenció Primària Carmel), Maria Teresa Fabregas (pediatra al Centre d'Atenció Primària Carmel), Cristina Andrés Vergés (estudiant predoctoral a la Unitat de Virus Respiratoris, Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona) i María del Carmen Martín Pérez (tècnica de laboratori a la Unitat de Virus Respiratoris, Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona).

Agraïm a Roche Diagnostics España i a Werfen la seva col·laboració facilitant equips i reactius per a aquest estudi.

Membres del Grup BCN_FLU: Diego van Esso, Ana Marta Valente, Mònica Vilà, Josep Ferrer, Josep M. Casanovas, Marta de Quixano, Anna Bosch, María Ángeles Ferrández, Israel Caro, Pilar Po, Ana Belén López, Raquel Casado, Montse Mas, Maria Bosch, Ulla Aguilera, José M^a Linares, Rosa Piqué, Cristina Andres i Carlos Rodrigo.

Bibliografia

1. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya (PIDIRAC). Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya, temporada 2017-2018. Accessible a la xarxa [data de consulta: 01-03-2018]. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/professionals/vigilancia-epidemiologica/pla-dinformacio-de-les-infeccions-respiratorias-agudes-a-catalunya-pidirac>.
2. Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*. 2011;29(43):7524-8.
3. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:968.
4. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Feasibility of diagnosing influenza within 24 hours of symptom onset in children 1-3 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(3):387-92.
5. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1198-200.
6. Rodrigo C, Méndez M. Clinical and laboratory diagnosis of influenza. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):29-33.
7. Nitsch-Osuch A, Gyrzczuk E, Wardyn A, Zycinska K, Brydak L. Antibiotic prescription practices among children with Influenza. *Adv Exp Med Biol*. 2016;905:25-31.

8. Nolte F, Gauld L, Barrettb SB. Direct Comparison of Alere i and cobas Liat Influenza A and B Tests for Rapid Detection of Influenza Virus Infection. *J Clin Microbiol.* 2016;54(11):2763-6.
9. Melchers WJG, Kuijpers J, Sickler JJ, Rahamat-Langendoen J. Lab-in-a-tube: Real-time molecular point-of-care diagnostics for influenza A and B using the cobas® Liat® system. *J Med Virol.* 2017;89(8):1382-6.
10. Gibson J, Schechter-Perkins EM, Mitchell P, Mace S, Tian Y, Williams K, et al. Multi-center evaluation of the cobas® Liat® Influenza A/B & RSV assay for rapid point of care diagnosis. *J Clin Virol.* 2017;95:5-9.
11. Arbefeville SS, Fickle AR, Ferrieri P. Sensitivity of the Quidel Sofia Fluorescent Immunoassay Compared With 2 Nucleic Acid Assays and Viral Culture to Detect Pandemic Influenza A(H1N1). *Lab Med.* 2015;46(3):230-4.
12. Gomez S, Prieto C, Folgueira L. A prospective study to assess the diagnostic performance of the Sofia(®) Immunoassay for Influenza and RSV detection. *J Clin Virol.* 2016;77:1-4.
13. Leonardi GP, Wilson AM, Mitrache I, Zuretti AR. Comparison of the Sofia and Veritor direct antigen detection assay systems for identification of influenza viruses from patient nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1345-7.
14. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(4):303-7.
15. Tillekeratne LG, Bodinayake CK, Nagahawatte A, Vidanagama D, Devasiri V, Arachchi WK, et al. Use of Rapid Influenza Testing to Reduce Antibiotic Prescriptions Among Outpatients with Influenza-Like Illness in Southern Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(5):1031-7.
16. Busson L, Mahadeb B, De Foor M, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(3):238-42.
17. Van Esso Arbolave DL, Estabanell Buxó A, Fernández García I, Pérez-Cifuentes M, Besora Anglerill M, Casanovas Gordó JM, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la infección por virus de la gripe A en los menores de 7 años en atención primaria. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(3):211-8.