

Estudio observacional de cohorte de pacientes con enfermedad tipo influenza durante el período 2010 – 2013

Recibido: 26/08/2014 Aceptado: 05/10/2015

Laura Moreno Macias¹, Javier Toibaro¹, Carolina Gestoso², Darío Marcicano², Gabriel Nieto², Luis Acuña², Patricia Burgoa³, Blanca Touceda³, Ángel Parlante³, Juan Ebenrstejin³, Marcelo Losso¹.

Resumen Desde la pandemia de Influenza del año 2009, se realizaron campañas de vacunación, aumentaron las consultas médicas y el uso de medicación. Los datos recolectados durante las últimas temporadas nos permitieron describir incidencia de casos de influenza, comparar la incidencia de tipos y subtipos, y la frecuencia de vacunación. Para ello se realizó un estudio prospectivo, observacional de cohorte, sobre la población de pacientes que consultaron al Hospital J. M. Ramos Mejía desde octubre/2010 a septiembre/2013. Participaron 336 pacientes de los cuales 147 tuvieron resultado positivo para Influenza. La incidencia de casos de Influenza fue 43,7% sobre los pacientes con síntomas gripales durante el periodo evaluado. Se observó que el odds de presentar infección por influenza fue 3,8 veces de los pacientes no vacunados que los que recibieron la vacuna antigripal. Estos resultados permitieron observar una variación estacional de los subtipos virales de Influenza, frecuencia de vacunación y complicaciones de nuestra población.

Palabras clave: influenza, enfermedad tipo influenza, vacunacion antigripal.

Introducción

Desde la última pandemia de Influenza en el año 2009 los esfuerzos de la comunidad científica internacional dirigidos a esta enfermedad se han redoblado. A diferencia de la influenza estacional, que afecta entre el 5 y 20% de la población, una pandemia puede afectar hasta al 50% de la misma ocasionando mayor número de muertos. Si bien la letalidad estimada es similar a la in-

¹Servicio Inmunocomprometidos. H. G. A. José M. Ramos Mejía.

²Consultorio de Febriles. Guardia. H. G. A. José M. Ramos Mejía.

³CePAD (Centro de Prevención, Atención y Diagnóstico). H. G. A. José M. Ramos Mejía.

Dirección para correspondencia:

Laura Moreno Macias. Gral J J Urquiza 609. C1221ADB. CABA.
TE: 4127-0276. Correo: Imorenomacias@hivramos.org.ar

Fuentes de apoyo: El presente estudio utilizó tests rápidos para influenza y análisis de PCR provistos por CICAL (Coordinación en Investigación Clínica Académica en América Latina).

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

fluencia estacional, la presencia de enfermedad grave en pacientes con factores de riesgo pero también en adultos jóvenes sanos, llevó a la OMS a definir como "moderada" la severidad de la pandemia.

Durante la temporada 2013-14 la vacunación antigripal redujo el número de consultas asociadas a la influenza en aproximadamente un 60 %, lo que mostró los beneficios de la vacunación contra la infección. Durante la pandemia, los adultos jóvenes, niños, mujeres embarazadas y personas con comorbilidades (incluyendo la obesidad mórbida), con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza, experimentaron altas tasas de enfermedad grave y hospitalización asociada a la gripe. Actualmente se recomienda el tratamiento antiviral precoz de sujetos con sospecha de infección por influenza, que presenten enfermedad grave o progresiva y aquellos con alto riesgo de complicaciones. La decisión de iniciar el tratamiento antiviral no debe esperar la confirmación de laboratorio de influenza y no debe depender de ensayos de baja sensibilidad, como por ejemplo las pruebas de diagnóstico rápido de la influenza (1).

Los inhibidores de la neuraminidasa tienen actividad frente a ambos virus gripales A y B. En algunos informes se ha mostrado eficacia reducida de oseltamivir para el tratamiento de la gripe tipo B (2, 3), sin embargo, en un metaanálisis que incluyó ensayos controlados, aleatorizados, en adultos y adolescentes, previamente sanos o con alto riesgo de desarrollar complicaciones, se demostró una reducción significativa de la tasa de todas las causas de hospitalizaciones en los 30 días de 1,7% con el uso de placebo a 0,7% con oseltamivir (reducción del 59%) (4). Un análisis retrospectivo encontró una disminución significativa de las hospitalizaciones (1,3% frente a 0,9%) cuando se utilizó oseltamivir para el tratamiento de la enfermedad tipo influenza (5). En una revisión retrospectiva se identificó una reducción en la duración de la internación entre los pacientes ancianos hospitalizados con gripe, tratados dentro de las 48 horas después de la aparición de los síntomas (6). En los estudios sobre profilaxis, oseltamivir reduce la proporción de la gripe sintomática, y en los estudios de tratamiento también reduce modestamente el tiempo hasta el alivio de los síntomas, pero puede causar náuseas y vómitos, y aumentar el riesgo de cefalea, patologías renales y psiquiátricas.

En un importante estudio multicéntrico, llevado a cabo en diferentes países, e iniciado a partir de la pandemia del 2009, se observó progresión de la enfermedad o muerte en pacientes hospitalizados en un UCI en un 53,1% en el primer caso, y 26,6% en el segundo, y en los pacientes internados en sala general un 12,8%

y 3,8% respectivamente. En el análisis, los predictores de progresión de la enfermedad fueron la edad, la mayor duración de los síntomas al ingreso al estudio y la inmunosupresión (7).

Según el CDC la temporada 2011-2012 fue leve y alcanzó su punto máximo al final de la misma, con la circulación de ambos subtipos de virus A y ambos linajes de tipo B. En general, la eficacia ajustada al centro, la edad, sexo, raza/etnia, presencia de enfermedades de alto riesgo para la salud, estado de salud percibida, tiempo entre inicio de la enfermedad y la toma de muestras, y tiempo calendario, de la vacuna fue de 47% en la prevención de la gripe; la efectividad de la vacuna fue del 65% contra el subtipo A (H1N1) pdm09, pero sólo el 39% contra el subtipo A (H3N2), el subtipo predominante. Hubo cierto grado de cambio antigénico en el subtipo A (H3N2) circulante, que se reflejó en la posterior decisión de actualizar el componente A (H3N2) de la vacuna para la temporada 2012-2013; esto podría explicar algunas de las diferencias en las estimaciones sobre la efectividad de la vacuna (8). Por otro lado, según los reportes nacionales del SNSV, en la temporada del 2013 el subtipo predominante fue H1N1 con un 45,34% de los casos y en el 2012 el tipo B con un 37% de los casos (9,10).

El propósito de este estudio fue describir las características de los pacientes con enfermedad tipo influenza, los factores asociados a infección por influenza, su incidencia y su evolución en un centro de la Ciudad de Buenos Aires.

Objetivos

Primario

- ☞ Describir Incidencia de casos de infección por influenza en pacientes con enfermedad tipo influenza.
- ☞ Evaluar factores asociados a infección por influenza y comparar la incidencia de tipos y subtipos de Influenza por año.

Secundarios

- ☞ Describir las características basales, evolución y frecuencia de vacunación en pacientes con o sin Influenza.

Material y métodos

Se analizó la población de pacientes que consultaron con enfermedad tipo influenza (ETI) desde Octubre/2010

a Septiembre/2013 en un centro de la Ciudad de Buenos Aires. Se ofreció participar del estudio en forma consecutiva a todos los pacientes ambulatorios con ETI que consultaron al área de febriles del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía.

Se realizaron dos evaluaciones, una basal al momento de la consulta inicial y otra a los 14 días. Se capturaron datos para definir las características basales de los pacientes, presencia de comorbilidades, estado de vacunación y otras características de relevancia. En el día 14 se obtuvo información acerca de la evolución de la ETI.

Se realizaron hisopados nasales y orofaríngeo para obtener muestras para diagnóstico de influenza a todos los pacientes que ingresaron en el estudio. En todas las muestras se realizó RT-PCR (rRT-PCR, reverse transcription – Real Time Polymerase Chain Reaction) para diagnóstico de subtipos de influenza A y para influenza B, con excepción de la primer temporada en la que solo se evaluó subtipos de gripe A. Desde el año 2013 se realizó también un test rápido (Standard Diagnostics, BioLINE Influenza Antigen) que detecta influenza A y B, además de la RT-PCR que se realizó en todas las muestras, tanto para subtipificar las positivas así como para descartar resultados falsos negativos del test rápido, ya que este último es una técnica de menor sensibilidad.

Por su naturaleza observacional, el estudio no tuvo impacto alguno sobre las decisiones terapéuticas. Para el tratamiento de los pacientes con ETI se siguieron las recomendaciones de las guías locales e internacionales durante cada período referido, ofreciendo tratamiento antiviral con oseltamivir a las dosis recomendadas a todos los pacientes que presentaran factores de riesgo de complicaciones de influenza como a los que cursaran casos graves. Luego se evaluó la evolución de la población asistida a los 14 días posteriores de la consulta inicial.

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, observacional de cohorte, sobre una población de pacientes que consultaron con síntomas de influenza durante el período de octubre/2010 a septiembre/2013 a un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires. Sobre los criterios de elegibilidad, se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, con síntomas de enfermedad tipo influenza (descrita como fiebre 38 °C o más, y/o malestar general asociado a 1 o más síntomas respiratorios como congestión nasal, odinofagia o tos) y que accedan a toma de muestra a través de hisopado de vías aéreas (nasal/orofaríngeo).

Se obtuvo información sobre sexo, edad, IMC (18,5 a 25 indica el peso óptimo, <18,5 bajo peso, >25 sobrepeso y un valor >30 se considera obesidad), consumo o no de tabaco, comorbilidades (ASMA/EPOC, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, enfermedad renal, HIV/alteración inmunológica), embarazo, estado de vacunación, tiempo desde el inicio de los síntomas y si había recibido tratamiento antiviral previo a la consulta.

Se utilizó estadística descriptiva para las características basales. Se calculó el número de casos de cada tipo y subtipo de influenza en cada temporada de estudio y la incidencia acumulativa de influenza para todos los sujetos que se incluyeron en el estudio, como así también la incidencia por tipo y subtipo de influenza por temporada. Por otra parte se describió el número de pacientes vacunados contra influenza por cada año de estudio y el número de vacunados infectados, por cada tipo y subtipo de influenza. Se aplicó Test de Fisher o χ^2 , según corresponda, para las variables categóricas y para medir asociaciones se utilizó odds ratio. Los valores de p inferior a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Se utilizó el programa estadístico SPSS 19.0.

Resultados

Entre octubre/2010 y septiembre/2013 se analizó un total de 336 pacientes con síntomas de enfermedad tipo influenza. Del total, 147 (43,5%) fueron positivos para influenza por análisis de PCR de muestras virológicas. La mediana de edad fue de 37 años (IQR: 27 - 48), el 60,1% fueron mujeres y la mediana de IMC fue de 25,1 (IQR: 22,3 - 29,3). De los sujetos incluidos se encontró que 55 (16,4%) tenían comorbilidades, 99 (29,5%) eran tabaquistas y hubo solo 7 embarazadas (3,5%). Un solo paciente había recibido drogas antivirales previamente a la consulta y 42 (12,5%) se habían aplicado vacunación antigripal, siendo la última temporada la que mostró mayor tasa de vacunación (Tabla 1).

A los 14 días de la consulta se realizó el control evolutivo de los pacientes. Solo un paciente requirió internación, con PCR negativa para influenza. No hubo muertes ni complicaciones reportadas, sin embargo 18 (12,2%) sujetos positivos tuvieron síntomas persistentes, de los cuales 13 (72,2%) fueron positivos para H1N1.

La incidencia de casos de influenza fue 43,7% sobre los pacientes con síntomas gripales durante el período evaluado. En la primera y última temporada tuvieron prevalencia los sujetos con resultado negativo (50,3% y 42,9%). En la temporada oct/2010 a sep/2011 se eva-

laron 142 pacientes, en oct/2011 a sep/2012 fueron 39 y en oct/2012 a sep/2013 se evaluaron 155 sujetos. La prevalencia de H1N1 fue de 0,7% para la primera temporada, 12,8% en la segunda y 28,4% en la última. Para el subtipo H3N2 fueron de 42,3%, y un 12,8% y 9,7% para el 2012 y 2013. Y por último, para influenza tipo B no hubo casos en la primer temporada, y la prevalencia fue de 41% para la segunda y 0,64% tercer temporadas respectivamente. Para la temporada del 2013 el pico de casos de ETI fue para la semana epidemiológica (SE) 27, en el 2012 el pico fue en la SE 35 y en el año 2011 en la SE 28. En la Figura 1 podemos observar el total de tipos y subtipos de influenza para cada año de estudio en nuestro centro.

En el análisis de las características y comorbilidades de los pacientes se observó que el odds de presentar infección por influenza fue 3.8 veces el de los pacientes no vacunados que los que recibieron la vacuna antigripal (Tabla 2).

Se observó también una baja tasa de vacunación en los pacientes con ETI que consultaron durante los tres pe-

riodos, con un descenso en el número de vacunados en el 2012, aunque también fue la temporada con el menor número de consultas por ETI, como así también se pudo observar que un número reducido de pacientes presentaron influenza a pesar de haber sido vacunados (Tabla 3). De los 147 pacientes con resultado positivo, solo 8 (5,4%) habían recibido vacunación antigripal. En la figura 2 se muestra que, como se mencionó previamente, la mayoría de los casos fueron negativos para influenza, con una prevalencia mayor del subtipo H3N2 en los pacientes no vacunados y un leve predominio del subtipo H1N1 en los pacientes que habían sido vacunados.

Discusión

Este estudio describe las características de una cohorte de pacientes que consultaron a lo largo de tres temporadas con enfermedad tipo influenza. En el análisis se encontró una alta incidencia de infección por influenza en los pacientes con cuadro clínico de ETI, la cual no se asoció a comorbilidades ni a otras características como tabaquismo o embarazo al momento de la consulta, encontrándose como única asociación significativa no

Tabla 1. Características basales de los pacientes que consultaron por ETI según el subtipo de influenza. N: 336

Características	Grupos	A (H1N1) n: 50	A (H3N2) n: 80	B n: 17	Negativos n: 189	Total n: 336
Temporada	Oct. 2010 - Sep. 2011	1 (2%)	60 (75%)	0 (0%)	81 (42,9%)	142 (42,3%)
	Oct. 2011 - Sep. 2012	5 (10%)	5 (6,3%)	16 (94,1%)	13 (6,9%)	39 (11,6%)
	Oct. 2012 - Sep. 2013	44 (88%)	15 (18,8%)	1 (5,9%)	95 (50,3%)	155 (46,1%)
Edad (mediana/IQR*)	Todos los pacientes	34 (25 - 47)	35 (27 - 46)	26 (24 - 43)	39 (28 - 52)	37 (27- 48)
	Oct. 2010 - Sep. 2011	47 (47 - 47)	34 (26 - 46)	-	38 (26 - 52)	37 (26 - 49)
	Oct. 2011 - Sep. 2012	42 (38 - 50)	31 (31 - 36)	26 (23 - 45)	32 (26 - 41)	31 (25 - 43)
	Oct. 2012 - Sep. 2013	33 (25 - 46)	36 (28 - 46)	36 (36 - 36)	40 (32 - 52)	39 (29 - 48)
Genero	Femenino	33 (66%)	39 (48,8%)	9 (52,9%)	121 (64%)	202 (60,1%)
Otras Características	IMC † mediana (IQR)	25,7(22,7 - 28,6)	25,2 (21,3 - 29,9)	24,1 (22,1- 25,7)	24,8 (22,3- 29,4)	25,1 (22,3- 29,3)
	Tabaquismo - n (%)	7 (14%)	23 (28,8%)	6 (35,3%)	63 (33,3%)	99 (29,5%)
	Embarazo - n (%)	2 (6,1%)	1 (2,6%)	0 (0%)	4 (3,3%)	7 (3,5%)
	Días Previos de síntomas mediana (IQR)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (2, 3)	1 (1, 2)	1 (1, 2)
	Drogas antivirales 14 días previos - n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Vacunación Flu‡	Todos los pacientes	4 (8%)	3 (3,8%)	1 (5,9%)	34 (18%)	42 (12,5%)
	Oct. 2010 - Sep. 2011	0 (0%)	2 (66,7%)	-	17 (50%)	19 (45,2%)
	Oct. 2011 - Sep. 2012	0 (0%)	0(0%)	1(100%)	1 (2,9%)	2 (4,8%)
	Oct. 2012 - Sep. 2013	4 (100%)	1 (33,3%)	0 (0%)	16 (47,1%)	21 (50%)
Comorbilidades	ASMA/EPOC - n (%)	1 (2%)	4 (5%)	1 (5,9%)	14 (7,4%)	20 (6%)
	DBT - n (%)	1 (2%)	2 (2,5%)	1 (5,9%)	5 (2,6%)	9 (2,7%)
	CVD/Hepáticas/renales - n (%)	2 (4%)	2 (2,5%)	0 (0%)	2 (1,1%)	6 (1,8%)
	HIV/otros trastornos Inmunes - n (%)	2 (4%)	3 (3,8%)	1 (5,9%)	14 (7,4%)	20 (6%)

*IQR: Rango Intercuartil. †Índice de Masa Corporal. ‡Pacientes que recibieron vacuna antigripal para cada año mencionado.

haber recibido vacunación antigripal. Todos los casos evaluados presentaron buena evolución a los 14 días de su primer consulta. Estos resultados nos permiten observar una variación anual de los tipos y subtipos virales, que coincidió con la prevalencia anual en los reportes a nivel nacional, aportando información importante para la vigilancia epidemiológica y la proporción de individuos vacunados para influenza en cada temporada. Asimismo, en el año 2014, se publicó un trabajo sobre casos de ETI en el Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, el cual presentó prevalencia de diferentes tipos o subtipos de influenza en cada temporada, con un predominio de H1N1 en el año 2013, Influenza B y H3N2 en el 2012 y H3N2 en el 2011, coincidente también con nuestros hallazgos (11). Dado que solo se documentó influenza con métodos diagnósticos específicos, nuestros resultados no permiten estimar la prevalencia de otros virus respiratorios causales de ETI (parainfluenza, adenovirus, virus sincicial respiratorio), sin embargo si pudimos estimar la incidencia de complicaciones del grupo con resultados negativos en forma global.

Conclusión

A través de los resultados obtenidos en este estudio se observó que la población que concurre a nuestro hospital con síntomas tipo influenza presentó una variación anual de los tipos y subtipos virales, que coincidió con la prevalencia anual en los reportes a nivel nacional. También encontramos que, como en otras publicaciones, el mayor riesgo de tener un *test* positivo para influenza fue no haber recibido la vacuna antigripal, sin embargo no hubo complicaciones en los casos positivos. Dado que solo se documentó influenza con métodos diagnósticos específicos, nuestros resultados no permiten estimar la prevalencia de otros virus respiratorios.

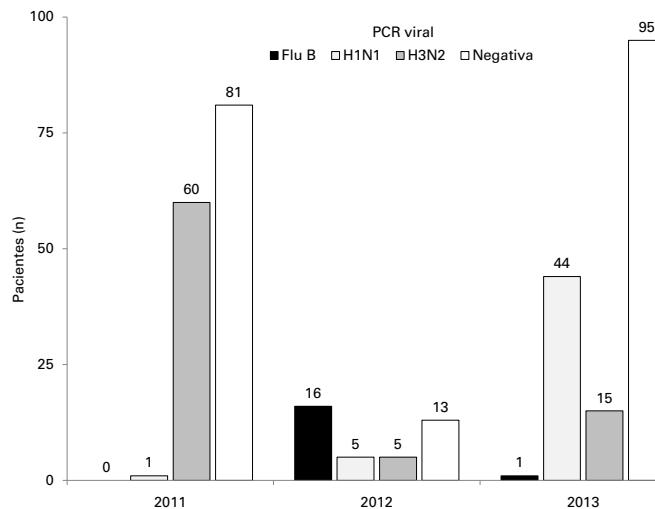


Figura 1: Resultado de PCR viral de los pacientes testeados en cada año de estudio

Tabla 2. Analisis de las características y comorbilidades de los pacientes con y sin Influenza. N (%)

Características	FLU*	No FLU†	OR (IC95%)‡	P
Genero (femenino)	81 (40%)	121 (60%)	0,690 (0,43 - 1,09)	0,116
Tabaquistas	36 (36,4%)	63 (63,6%)	0,64 (0,38 - 1,08)	0,091
Embarazadas	3 (42,8%)	4 (57,2%)	0,96 (0,16 - 5,18)	1,00
Vacunacion antigripal§	8/147 (5,4%)	34/189 (17%)	3,8 (1,6 - 9,2)	<0,00
Asma/Epoc	6 (30%)	14 (70%)	0,53 (0,17 - 1,52)	0,249
Diabetes	4 (44,4%)	5 (55,6%)	1,02 (0,22 - 4,5)	1,00
Cvd/hígado/renal	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2,6 (0,4 - 20,8)	0,41
HIV/inmuno-comprometidos	6 (30%)	14 (70%)	0,53 (0,17 - 1,52)	0,249

*Pacientes con *test* rápido y/o PCR positivo para influenza. †Paciente con *test* rápido y/o PCR negativo para influenza. ‡Odds ratio (intervalo de confianza del 95%). §Pacientes que recibieron vacunación antigripal.

Tabla 3. Número de pacientes con y sin infección por Influenza, vacunados y no vacunados en los tres periodos evaluados

Periodo	PCR viral*							
	H1N1 (50)		H3N2 (80)		B (17)§		Negativos (189)	
	Vac†	No Vac‡	Vac	No Vac	Vac	No Vac	Vac	No Vac
2010-2011	0	1	2	58			17	64
2011-2012	0	5	0	5	1	15	1	12
2012-2013	4	40	1	14	0	1	16	79

*Resultados de PCR viral (H1N1, H3N2; Influenza B y negativos para Influenza). †Pacientes que recibieron vacuna antigripal. ‡Pacientes que no recibieron vacuna antigripal. §En el periodo 2010-2011 no se realizó estudio por PCR del subtipo B.

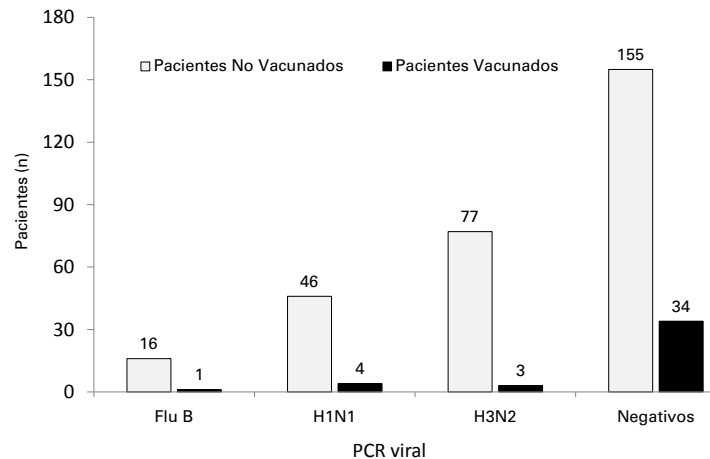


Figura 2: Número de pacientes que recibieron o no vacunación antigripal según para cada subtipo viral.

Referencias

1. Brendan Flannery, et al. Interim Estimates of 2013–14 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness. United States, February 2014. MMWR / Vol. 63 / No. 7.
2. Kawai N, Ikematsu H, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. J Infect 2008; 56:51–7.
3. Sato M, Saito R, et al. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, CZH, Japan. Tohoku J Exp Med 2008; 214:113–20.
4. Kaiser L, Wat C, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163:1667–72.
5. Nordstrom BL, Sung I, et al. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. Curr Med Res Opin 2005; 21:761–8.
6. Scott A, Harper, John S, Bradley. Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1003–32.
7. Lynfield R, Davey R, Dwyer DE, Losso MH, Wentworth D, et al. (2014) Outcomes of Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Infection: Results from Two International Cohort Studies. PLoS ONE 9(7): e101785. doi:10.1371/journal.pone.0101785.
8. Suzanne E. Ohmit, Mark G. Thompson. Influenza Vaccine Effectiveness in the 2011–2012 Season: Protection Against Each Circulating Virus and the Effect of Prior Vaccination on Estimates. Clinical Infectious Diseases 2014; 58(3):319–27.
9. Boletín Integrado de Vigilancia N° 199. SE 49 – 2013. Ministerio de Salud de la Nación. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin-integrado-vigilancia-N199-SE49.pdf>.
10. Boletín Integrado de Vigilancia N° 152. SE 52 – 2012. Ministerio de Salud de la Nación. http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N152-SE52.pdf.
11. Siciliani D, Cabral G, et al. Influenza: evolución a cuatro años de la pandemia Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. Medicina 2014;74:189-197.

Observational cohort study of patients with influenza-like illness during the period 2010 - 2013

Summary Since the 2009 pandemic Influenza, vaccination campaigns were conducted, and medical visits and medication use increased. The data collected during recent flu seasons allowed us to describe Influenza type and subtype incidence, and to compare the incidence and frequency of vaccination. A prospective, observational cohort study was conducted of the patient population attended in the J. M. Ramos Mejia Hospital from October / 2010 to September / 2013. It involved 336 patients of which 147 were positive for influenza. The incidence of influenza was of 43.7% over the symptomatic subjects during the study period. It was observed that the odds of presenting influenza infection was 3.8 times in unvaccinated patients than those who received flu vaccine. These results show a seasonal variation of influenza viral subtypes, the vaccination frequency and the medical complications.

Key words: Influenza, Influenza Like Illness, Flu vaccination.