

Diferencias y similitudes clínicas y epidemiológicas de la neumonía viral en dos pandemias

RAÚL RIQUELME O.¹, MARÍA LUISA RIOSECO Z.¹,
MAURICIO RIQUELME O.¹, JAVIER RIQUELME D.¹, JOSÉ CARO M.,
DANIELA OYARZÚN M.^a, MARIELIZ RINCÓN C.^a,
CAMILA BAHAMONDE O.^a, DANIELA GALLARDO A.^a,
JULIAN BEDOYA J.^a, CRISTIAN MEDINA A.¹, CARLOS INZUNZA P.¹

¹Universidad San Sebastián,
Escuela de Medicina, sede
Patagonia. Hospital de Puerto
Montt, Chile.

^aBecario Medicina Interna
Universidad San Sebastián,
Escuela de Medicina, sede
Patagonia. Hospital de Puerto
Montt, Chile.

Trabajo no recibió
financiamiento.
Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 29 de junio de 2021,
aceptado el 30 de noviembre
de 2021.

Correspondencia a:
Raúl Riquelme Oyarzún.
Bellavista 123 of 402, Puerto
Montt.
rauloriquelme@gmail.com

Clinical and epidemiological differences and similarities of viral pneumonias in two pandemics

Background: In a decade, we faced two pandemic viruses, influenza A H1N1pdm09 and SARS CoV-2, whose most serious manifestation is pneumonia. **Aim:** To compare the clinical, epidemiological and management aspects of pneumonias caused by each pandemic virus in adults requiring hospitalization. **Material and Methods:** Comparative, observational study carried out at a regional Chilean hospital, including 75 patients with influenza A H1N1pdm09 prospectively studied in 2009 and 142 patients with SARS-CoV-2 studied in 2020. **Results:** Patients with SARS-CoV-2 pneumonia were older (56 and 39.7 years respectively, $p < 0.01$) and had significantly more comorbidities. Cough, fever and myalgias were more frequent in influenza. Dyspnea was more frequent in COVID-19. Patients with COVID-19 had more extensive lung involvement and a longer hospitalization (13.6 and 8.6 days respectively, $p = 0.01$). There was no difference on ICU admission requirements and mortality attributable to pneumonia. Patients with influenza had greater APACHE scores and a higher frequency of a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 200 . During COVID-19 pandemic chest scan replaced x-ray examination. Also high-flow nasal cannulas and awake prone position ventilation were added as treatments. **Conclusions:** COVID-19 patients were older, had fewer classic flu symptoms but more dyspnea and longer hospitalization periods than patients with influenza.

(Rev Med Chile 2022; 150: 316-323)

Key words: Community-Acquired Infections, Pneumonia; COVID-19; Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Pneumonia, Viral; SARS-CoV-2.

El 23 a 36% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos serían producidas por virus, variando según factores estacionales, geográficos y técnicas diagnósticas de los estudios^{1,2}.

La última pandemia por influenza A (IA), fue el año 2009 por H1N1pdm09 y causó 18.500 muertos,

aunque el número sería 15 veces mayor³. En Chile, hubo 12.297 casos y 152 muertes el primer año⁴.

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró pandemia por el virus SARS-CoV-2, denominando a la enfermedad COVID-19. Este virus, pertenece a la familia *Coronaviridae* y junto con SARS-CoV y MERS-CoV, tiene potencial pandémico⁵.

El Hospital de Puerto Montt (HPM), 528 camas, es centro de referencia de la región de Los Lagos, sur de Chile. En el 2009 estudiamos las NAC por IA H1N1pdm09^{6,7} y nos interesó comparar la neumonía por IA H1N1pdm09 y la por COVID-19 en busca de similitudes y diferencias al inicio de ambas pandemias.

Material y Método

Revisión retrospectivamente los registros de 142 adultos con COVID-19 ingresados al HPM entre marzo y julio 2020. La etiología fue confirmada por RT-PCR en torulado nasofaríngeo y todos tenían neumonía demostrada en la radiografía o scanner de tórax.

Los casos de NAC por IA H1N1pdm09 confirmados por RT-PCR, correspondieron a 75 pacientes hospitalizados entre mayo y julio de 2009 en HPM⁶.

En ambos grupos, se consignaron al ingreso: edad, sexo, comorbilidades, hábito tabáquico y de alcohol y síntomas (fiebre, calofríos, tos, mialgias, cefalea, odinofagia, coriza, esputo, dolor torácico, molestias abdominales, diarrea y signología pulmonar). En los pacientes COVID-19 se incluyó anosmia y disgeusia. Se compararon comorbilidades con el índice de Charlson⁸. Se examinó la frecuencia de la triada tos, fiebre y mialgias. Se registraron signos vitales y tipo y extensión del compromiso pulmonar. Definimos neumonía multilobar como aquella que afectaba ≥ 3 lóbulos ya que esta variable, en la serie IA H1N1pdm09, se correlacionó con mortalidad.

La comparación de imágenes se dificultó porque en 2009 se usaba Rx tórax y en 2020, se usó principalmente scanner de tórax; por ello la comparación se limitó a dos variables: bilateral y multilobar.

Se compararon hematócrito, plaquetas, creatinemia, leucocitos, glicemia, sodio y PaFi (Presión arterial de O₂ / Fracción inspirada de O₂) al ingreso a HPM. Al ingreso a UPC, se compararon leucocitos, linfocitos, plaquetas, sodio, glicemia, PaFi y transaminasas (GOT y GPT). Marcadores de inflamación de uso en COVID-19 no estuvieron disponibles en el grupo de influenza.

Se consideró anciano al ≥ 65 años y obesidad al IMC ≥ 30 . Enfermedad pulmonar crónica (EPC) incluyó asma, EPOC o bronquiectasias.

La severidad fue evaluada al ingreso mediante CURB-65 (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y > 65 años) y al ingresar a UCI, se analizó cumplimiento de recomendaciones IDSA/ATS y se calculó el APACHE II^{9,10}.

La causa de hospitalización se atribuyó a neumonía, descompensación de comorbilidades u otra. En los ingresados a UCI se consignó *shock*, falla respiratoria, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), ventilación mecánica invasiva (VMI) y no invasiva (VMNI), uso de cánula nasal de alto flujo (CNAF), ventilación en prono, insuficiencia renal aguda (IRA) y tromboembolismo pulmonar (TEP). La ventilación en prono no se registró el 2009 y las CNAF fueron introducidas el 2020. Se identificaron los factores asociados con mortalidad.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud y autorizado por el HPM.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias y porcentajes y las continuas se expresan como promedio \pm DS. Las variables continuas fueron comparadas mediante la prueba t de Student y las categóricas con test de chi cuadrado o de Fisher cuando fue apropiado. Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró significativo. Se usó el paquete estadístico SPSS 26 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Se incluyeron 75 NAC por IA H1N1pdm09 y 142 por SARS-CoV-2. La neumonía fue causa de ingreso en 90% de los casos con SARS-CoV-2 y en 75% de los con IA ($p = 0,014$). El resto fueron hospitalizados principalmente por inestabilidad de comorbilidades.

Las principales características epidemiológicas se presentan en la Tabla 1. Aquellos con COVID-19 fueron de mayor edad (56 ± 7 vs. $39,7 \pm 17$, $p = 0,002$), y con más frecuencia tenían ≥ 1 comorbilidades, especialmente cardiopatías. Los pacientes con influenza eran más jóvenes, mayoritariamente sanos (53%) y con mayor frecuencia obesos y con EPC.

La presentación clínica e imágenes pulmonares se muestran en la Tabla 2. Los pacientes

Tabla 1. Caracterización de adultos con NAC por SARS-CoV-2 y NAC por IA H1N1pdm09

Variable	SARS-CoV-2 n = 142	IA H1N1pdm09 n = 75	p
Edad (años)	56 ± 7	39,7 ± 17	0,002
Hombres	86 (60,6)	39 (52)	0,249
Comorbilidad ≥ 1	87 (61,3)	35 (46,7)	0,045
Índice de Charlson	3,2 ± 2,7	2,4 ± 1,8	0,0703
Insuficiencia cardíaca	13 (9)	0	0,005
Hipertensión arterial	59 (41,5)	ND	
Diabetes	39 (28)	12 (16)	0,065
Enfermedad pulmonar crónica	13 (9,9)	18 (24)	0,008
Insuficiencia renal crónica	13 (9,2)	3 (4)	0,186
Enfermedad hepática	4 (2,8)	2 (2,7)	1,000
Cáncer	4 (2,8)	1 (1,3)	0,661
VIH	1 (0,7)	1 (1,3)	1,000
Enfermedad neurológica	11 (7,8)	3 (4)	0,388
Alteración de conciencia	7 (5)	4 (5,3)	1,000
Obesidad	37 (26,2)	9 (12)	0,015
Fumador activo	8 (5,8)	14 (18,9)	0,004
Alcoholismo	5 (3,6)	1 (1,3)	0,668
Embarazo	0	4 (2,8)	0,014
Trabajador de salud	3 (2,1)	ND	

Datos en promedio ± DS o N (%). ND: no disponible.

con COVID-19 demandaron hospitalizaciones más prolongadas y sus síntomas más frecuentes fueron tos, disnea, fiebre y mialgias. No hubo diferencia en frecuencia de tos, pero la fiebre y mialgias al igual que coriza, odinofagia, calofríos y dolor pleurítico fueron significativamente más frecuentes en la influenza y la disnea más frecuente en COVID-19 (80 vs 65%, $p = 0,020$). La triada tos, fiebre y mialgias la presentó 70% del grupo influenza vs. 40% de los COVID-19 ($p < 0,001$). Esta triada fue menos frecuente en los ancianos de ambos grupos, (7,7% en COVID-19 y 18,2% en IA H1N1pdm09). La auscultación de crépitos fue similar pero las sibilancias fueron más frecuentes en la influenza ($p = 0,005$).

En los exámenes de laboratorio al ingreso solo el hematocrito fue ligeramente menor en COVID-19 (39 vs 40%, $p = 0,049$) sin otras diferencias.

Los con influenza recibieron oseltamivir o zanamivir en 91% y antimicrobianos en 97%. El 15% de los pacientes COVID-19 recibió oseltamivir al principio del período y 63% recibió antimicrobianos. Además, 10 pacientes recibieron kaletra, 25 hidroxiclороquina y uno tolicizumab, conductas que fueron discontinuadas.

En las imágenes, en COVID-19 el compromiso pulmonar fue extenso, multifocal (92%) y bilateral (95%), con parches de vidrio esmerilado mal definidos de distribución periférica y central. En la influenza, fueron multifocales en 51% y bilateral en 17% ($p \leq 0,001$).

El ingreso a UCI fue similar en ambas etiologías y no hubo diferencia en criterios IDSA/ATS, días de hospitalización, presencia de *shock*, CURB-65 ≥ 2 y 3, VMI, IRA ni mortalidad.

El 33% de los COVID-19 fue ventilado en prono y 11% recibió oxígeno con CNAF. Se usó

Tabla 2. Manifestaciones clínicas al ingreso y en la evolución de NAC por SARS-CoV-2 y NAC por IA H1N1pdm09

Variable	SARS-CoV-2 n = 142	IA H1N1pdm09 n = 75	P
NAC como causa de ingreso	128 (90,1)	58 (77,3)	0,014
Días de hospitalización	13,6 ± 13	8,6 ± 9	0,005
Días con síntomas previos	7,8 ± 4,5	5,1 ± 3	< 0,001
Tos	113 (82)	67 (90,5)	0,109
Disnea	112 (80)	48 (65)	0,020
Fiebre	97 (70)	72 (96)	< 0,001
Mialgia	75 (54)	54 (73)	0,008
Cefalea	59 (43)	41 (55)	0,085
Coriza	7 (5)	23 (31)	< 0,001
Calosfríos	16 (12)	32 (43)	< 0,001
Odinofagia	29 (21)	27 (37)	0,022
Diarrea	22 (16)	11 (15)	1,000
Dolor pleurítico	18 (13)	20 (27)	0,015
Anosmia	26 (18)	ND	
Disgeusia	29 (12)	ND	
Tos, fiebre, mialgia	55 (40)	52 (70)	< 0,001
Crépitos	87 (63)	53 (71)	0,292
Sibilancias	18 (13)	22 (29)	0,005
Pulso (x')	94 ± 19	106 ± 23	< 0,001
Presión sistólica (mmHg)	126 ± 20	134 ± 25	0,302
Frecuencia respiratoria (x')	23 ± 5,6	29 ± 8,6	< 0,001
SDRA al ingreso	17,4 (24)	17,6 (37)	1,000
Hematocrito (%)	38,8 ± 5,4	40,4 ± 6	0,049
Leucocitos (x mm ³)	8.698 ± 4062	9.689 ± 6179	0,126
Plaquetas (x mm ³)	246.000 ± 114.7744	235.568 ± 88.798	0,474
PaO ₂ /FiO ₂	286 ± 95	271 ± 64	0,372
Neumonía multilobular	130 (92)	13 (17)	< 0,001
Ingreso a UCI	55 (39)	24 (32)	0,302
Cumplimiento IDSA/ATS	39/55 (71)	21/24 (87,5)	0,640
Días en UCI	11 ± 11	11 ± 12	0,846
PaFi ≤ 200	16 (14)	20 (31)	0,011
Shock	15 (10,6)	5 (7)	0,461
Tromboembolismo pulmonar	9 (6,3)	0	0,029
CURB-65 ≥ 2	28 (21)	16 (21)	1,000
VMI	28 (20)	15 (20)	1,000
Falla renal aguda	7 (5)	6 (8)	0,376
Días en UPC	11,4 ± 10,6	10,7 ± 6,5	0,846
APACHE II	11,4 ± 7,6	15,5 ± 6,5	0,040
Fallecidos	11 (7,7)	9 (12)	0,304
Mortalidad atribuible a NAC	7/11 (63,6)	6/9 (66,6)	1,000

Datos en mediana ± SD or N (%). VMI: ventilación mecánica invasiva; PaFi: Inspired O₂ Pressure / Inspired O₂ Fraction; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Tabla 3. Factores de riesgo para fallecer de NAC por SARS-CoV-2 y NAC por IA H1N1pdm09

Variable	SARS-CoV-2		IA H1N1pdm09	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad ≥ 65 años	7,9 (2 - 32)	0,002	1,05 (0,11 - 9,86)	1,000
Hipertensión arterial	7,2 (1,5 - 35)	0,008	ND	
Enfermedad hepática	14,2 (1,8 - 113)	0,031		1,000
Falla renal crónica	4,5 (1 - 20,5)	0,006	18,6 (1,5 - 232)	0,036
Obesidad	1,1 - (0,3 - 4,3)	1,000	19,4 (3,7 - 102)	0,001
Charlson ≥ 3	11 (1,3 - 90)	0,015		1,000
SDRA al ingreso	4,1 (1 - 16)	0,051	96 (9,9 - 929)	< 0,001
TEP	7,1 (1,5 - 35)	0,030	0	
Frec. respiratoria ≥ 30'	1,9 (0,35 - 10)	0,611	18,3 (2,1 - 158)	0,001
Infiltrados bilaterales		1,000	8,5 (1 - 72)	0,032
Compromiso ≥ 3 lóbulos	0,6 (0,07 - 5,7)	0,525	16,8 (2,9 - 97)	0,003
PaFi ≤ 200 al ingreso	3,6 (0,8 - 16,5)	0,110	9/9	< 0,001
Ingreso a UPC	7,9 (1,6 - 38)	0,007	25 (2,9 - 215)	< 0,001
Cumplimiento IDSA/ATS	6,9 (1,7 - 28)	0,006	6,8 (1,6 - 28)	0,006
CURB 65 ≥ 2	17,7 (3,4 - 91)	< 0,001	19,6 (3,5 - 108)	< 0,001
Falla renal aguda	9,3 - (0,4 - 192)	0,0771	32 (4,4 - 231)	0,001
VMI	14,8 (3,6 - 61)	< 0,001	66 (7 - 611)	< 0,001
Shock	10,1 (2,6 - 39)	0,002	16 (2,2 - 115)	0,011

SDRA: Síndrome de distress respiratorio del adulto; TEP: tromboembolismo pulmonar; PaFi: Inspired O₂ pressure / Inspired O₂ fraction; VMI: ventilación mecánica invasiva

VMNI en 4 pacientes con influenza y en ninguno con COVID-19. Los pacientes con influenza tuvieron con más frecuencia PAFI ≤ 200 y APACHE mayor. Hubo 7 casos de COVID-19 con TEP y ninguno en los IA (Tabla 2).

No hubo diferencia significativa en la mortalidad: influenza 12% (9/75) y COVID-19 7,7% (11/142). La neumonía fue la principal causa de muerte en ambos grupos (Tabla 2).

Fueron factores asociados a mortalidad en COVID-19 edad ≥ 65 años, hipertensión arterial y hepatopatía crónica, índice de Charlson ≥ 3 y TEP. En influenza fueron insuficiencia renal crónica y aguda, obesidad, PaFi ≤ 200, FR ≥ 30 y compromiso pulmonar bilateral y multilobar (Tabla 3).

Discusión

El principal hallazgo fue evidenciar que hubo diferencias en la presentación clínica y factores de

riesgo y pronóstico de las poblaciones afectadas al comienzo de ambas pandemias.

La neumonía viral primaria pura es infrecuente en pacientes inmunocompetentes fuera de períodos pandémicos, dado que existe algún grado de inmunidad por vacunaciones e infecciones anteriores¹¹. Durante el 2009, la pandemia por IA H1N1pdm09 tuvo un comportamiento diferente a la influenza estacional, afectando a personas más jóvenes, más sanas y generando mayores compromiso radiológico y severidad y doble mortalidad⁷. Esto posteriormente varió y actualmente esta cepa se manifiesta similar al virus H3N2 estacional afectando a personas de mayor edad, con más comorbilidades y con epidemias invernales anuales^{12,13}. Previendo estos cambios, sólo consideramos casos del inicio de ambas pandemias.

La neumonía COVID-19 afectó más severamente a grupos vulnerables como los de mayor edad y con comorbilidades siendo el promedio

de edad 56 ± 7 años, muy distinto a lo observado con IA en 2009 ($39,7 \pm 17$). La edad promedio de nuestra serie COVID-19 es inferior a la de otras publicaciones. Un estudio alemán con 10.021 hospitalizados reportó un promedio de 72 años y otro en New York con 5.700 casos, un promedio de 63 años, lo que sugiere variaciones geográficas y epidemiológicas en las poblaciones^{14,15}.

El 61% de los hospitalizados con COVID-19 tuvieron ≥ 1 comorbilidades a diferencia de 46,7% de los pacientes con H1N1pdm09. Si analizamos el tipo de comorbilidad, la EPC fue más frecuente en los casos de influenza (25% vs 9,9%) y la insuficiencia cardíaca en los pacientes con COVID-19. (Tabla 1). Adicionalmente, la auscultación de sibilancias fue significativamente menor en la neumonía COVID-19 ($p = 0,005$).

La obesidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con SARS-CoV-2 (26,2% vs. 12% ($p = 0,015$), pero esta condición se asoció a mayor riesgo de fallecer en IA y no en COVID-19.

En una serie reciente que compara influenza A/B contemporánea con COVID-19, no se encontraron diferencias significativas en edad ni en cardiopatías¹⁶. En nuestra serie, la insuficiencia cardíaca no estaba presente en ningún paciente con influenza, pero afectó a 9% de los con COVID-19. Esto podría explicarse por la mayor probabilidad de patología cardíaca en población más añosa.

Los virus en general producen manifestaciones clínicas similares lo que dificulta predecir la etiología sobre todo fuera del período epidémico, pero nuestros datos muestran algunas diferencias. Los pacientes con COVID-19 tienen un período sintomático previo al ingreso significativamente mayor (7,5 vs 5,1 días, $p = 0,000$), la neumonía es la causa de hospitalización en una mayor proporción (90,1% vs 77,3%, $p = 0,014$) y la hospitalización es más prolongada (13,6 vs 8,6 días, $p = 0,005$). La literatura muestra cifras similares, con un promedio de 7 días de síntomas antes de la hospitalización por COVID-19 y con una diferencia importante con la influenza (7 días vs 5 días)^{16,17}.

Los síntomas clásicos de la gripe, tos, fiebre, mialgias, calofríos, coriza y odinofagia, son significativamente más frecuentes en la IA H1N1pdm09 y la triada más frecuente, (tos, fiebre, mialgias), está presente en 70% de los con influenza vs. 40% de los COVID-19 ($p = < 0,001$). Las manifestaciones de influenza en los ancianos pueden

ser menores que en los jóvenes¹⁸ y esto también se observó con SARS-CoV-2 en que la triada fue menos frecuente en ancianos (25,4% vs 75,6%, $p = 0,022$). La disnea al ingreso fue más frecuente en COVID-19 (80% vs 65%) coincidiendo con el mayor compromiso pulmonar multilobar y bilateral.

La anosmia y la disgeusia, síntomas no habitualmente medidos, se reportan con frecuencia mayor en COVID-19 que en influenza estacional: disgeusia 48,6% vs 20,4% y anosmia 52,9% vs 16,7%¹⁶. La anosmia puede ser producida por diferentes virus, pero no se describe habitualmente en la influenza y tampoco es usual que persista luego del período agudo¹⁹⁻²¹. En nuestra serie la comparación pierde validez por cuanto en 2009, estos síntomas no se consignaron. La diarrea se describe en forma más frecuente en los pacientes con COVID-19 que en los de influenza¹⁶ e incluso se ha señalado que la ausencia de síntomas gastrointestinales ayudaría a distinguir influenza de otras enfermedades respiratorias agudas²². Sin embargo, no observamos esta diferencia.

Tampoco encontramos diferencias en los exámenes de laboratorio generales y la alteración de algunos marcadores que se asocian a mal pronóstico en COVID-19 como las pruebas de coagulación y el Dímero D²³, no se compararon por no haber sido medidos regularmente en la influenza.

En la década transcurrida entre las pandemias, el avance tecnológico permitió disponer rutinariamente de mejor imagenología. La evaluación del compromiso pulmonar en 2009 se realizó exclusivamente con Rx tórax mientras que para COVID-19 se priorizó la TAC de tórax por su mayor sensibilidad para reconocer imágenes sugerentes de COVID-19 en casos con RT-PCR negativa, facilitando así la hospitalización en cohortes y previniendo contagio nosocomial. El compromiso pulmonar en COVID-19 fue más extenso que en la influenza observándose imágenes bilaterales en 95% vs 51% ($p \leq 0,001$) y afectación multilobar en 92% vs 13% ($p \leq 0,001$), pero esto habría que mirarlo con precaución por el sesgo del método usado.

Durante la pandemia de influenza se usó terapia antiviral específica en la mayoría de los pacientes, generalmente asociada a antimicrobianos. Al comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2, algunos pacientes recibieron oseltamivir hasta descartar influenza, práctica abandonada cuando

fue evidente la ausencia de otros virus. Adicionalmente, se usaron otros medicamentos descartados por falta de evidencia de su efectividad.

La ventilación en pronó fue usada en un tercio de la serie COVID-19. En la pandemia de influenza esta forma de ventilación era ocasional y no se registró como variable. Las CNAF fueron incorporadas en HPM durante el año 2020 lo que explica el bajo porcentaje de uso al inicio de la pandemia, pero actualmente es un recurso muy utilizado.

Al comparar los criterios asociados con mayor gravedad, no encontramos diferencias significativas en las recomendaciones IDSA/ATS, CURB-65, ingreso a UCI, días de estadía en UCI, promedio de PaFi, VMI, shock y mortalidad. Sin embargo, en la neumonía por influenza hubo significativa mayor frecuencia de PaFi ≤ 200 y APACHE II más alto al ingresar a UCI. Es llamativo que el compromiso multifocal esté presente en 88% de los COVID-19 pero que no se asocie a mayor riesgo de fallecer. En cambio, en la pandemia del 2009, el compromiso pulmonar multifocal se asoció en forma significativa a mayor mortalidad (OR 16, IC 95% 2,9-88, $p = 0,003$). Estas y otras diferencias podrían explicarse parcialmente porque el virus IA se une a receptores $\alpha 2,6$ -linked sialic ampliamente expresados en el tracto respiratorio, desde la nasofarinx al bronquio, excepto en el alveolo donde se expresa predominantemente el receptor $\alpha 2,3$ -linked sialic. Esto también se correlacionaría con la mayor frecuencia de coriza, odinofagia y sibilancias en la gripe que indican replicación viral local²⁴. El año 2004, el estudio del SARS-CoV mostró que el receptor funcional viral es la proteína ACE2, ampliamente expresada en las células alveolares, enterocitos y células endoteliales, pero escasamente en las células nasofaríngeas²⁵ y podría explicar la disnea, tos seca y diarrea.

En Europa y EE. UU se ha reportado mortalidad en hospitalizados por neumonía por COVID-19 superior a la nuestra (> 20 vs. 7,7%). Esto podría explicarse por ser la nuestra una población de menor edad y menos vulnerable y porque durante los meses iniciales de la pandemia nuestra oferta de camas críticas y VMI era suficiente para la demanda y todo paciente que requería apoyo intensivo, lo tuvo disponible. A partir del segundo semestre, aumentaron progresivamente las cifras de mortalidad y actualmente son comparables con las publicaciones señaladas.

Nuestro estudio compara casos de neumonía viral primaria hospitalizados durante el período inicial de ambas pandemias, en un mismo hospital y por el mismo equipo médico, pero tiene limitaciones por el tamaño de las muestras, la imposibilidad de comparar marcadores de inflamación no medidos el 2009 y por los cambios tecnológicos ocurridos en las imágenes pulmonares y en técnicas de oxigenoterapia y ventilación.

La neumonía por SARS-CoV-2 afectó a población de mayor edad, con más comorbilidades, con hospitalización más tardía y prolongada. Pese a que desde el punto de vista clínico los síntomas gripales clásicos como coriza, calofríos, fiebre, odinofagia, mialgia son más frecuentes en la influenza y la disnea y la tos lo son en COVID-19, en el análisis individual de un caso hipotético, esto no permite diferenciar la etiología. Lo que si se puede asegurar es que los ancianos con neumonía, en forma independiente de la etiología, presentan formas oligosintomáticas. No hubo diferencias en la frecuencia de ingreso a UCI ni en mortalidad atribuible a la neumonía, y aunque aquellos con influenza tuvieron un APACHE mayor ($p = 0,040$) y con mayor frecuencia PaFi ≤ 200 al ingreso ($p = 0,011$), es difícil la estimación de la real mayor gravedad dado diversos factores confundentes como son la mejoría de métodos de imágenes, el progreso de los cuidados críticos y el uso de nuevos tratamientos como CNAF y ventilación en pronó.

Referencias

1. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: Results from the severe influenza pneumonia surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 705-10.
2. Hoi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 25-32.
3. Dawood F, Iuliano A, Reed C, Meltzer M, Shay D, Cheng P et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 687-95.
4. Fasce R, Tognarelli J, Mora J, Torres G, Andrade W, Bustos P, et al. Genetic characterization of the virus

- causing H1N1 influenza pandemic in Chile. Analysis of the first detected cases. *Rev Med Chile* 2011; 139: 833-40.
5. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik Y et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33: 1-36.
 6. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco ML, Inzunza C, Gomez Y, Contreras C, et al. Characteristics of hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in Chile. *Eur Respir J* 2010; 36: 864-9.
 7. Riquelme R, Torres A, Rioseco ML, Ewig S, Cillóniz C, Riquelme M, et al. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza and H1N1 pandemic. *Eur Respir J* 2010; 36: 864-9.
 8. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-83.
 9. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett, Campbell G, Dean N et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.
 10. Knaus W, Draper E, Wagner D, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-28.
 11. Falsey AR. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 535-52.
 12. Rahamat-Langendoen J, Tutuhaturunewa E, Schölvinck E, Hak E, Koopmans M, Niesters H, et al. Influenza in the immediate post-pandemic era: a comparison with seasonal and pandemic influenza in hospitalized patients. *J Clin Virol* 2012; 54 (2): 135-40.
 13. Riquelme R, Rioseco ML, Velásquez K, Campos F, Gayán B, Medina C, et al. Changes in the clinical presentation of Influenza A H1N1pdm09 after the pandemic. *Rev Med Chile* 2017; 145: 980-6.
 14. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schilling G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 853-62.
 15. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Karina W, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052-9.
 16. Zayet S, Kadiane-Oussou N, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster, *Microbes and Infection* 2020; 22 (9): 481-8.
 17. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 441e7.
 18. Falsey AR, Walsh E. Viral pneumonia in older adults. *CID* 2006; 42: 518-24.
 19. Suzuki M, Saito K, Min W-P, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007; 117: 272-7.
 20. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390 (10095): 697-708.
 21. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and viral pneumonia. *Clin Chest Med* 2018; 39(4): 703-21.
 22. Pedersen CJ, Quinn JV, Rogan DT, Yang S. Factors associated with influenza in an emergency department setting. *J Emerg Med* 2019; 56 (5): 478-83.
 23. DTang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-7.
 24. Kumlin U, Olofsson S, Dimock K, Arnberg N. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism. *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2(5): 147-54.
 25. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-7.