

Situación inmune en el anciano con neumonía durante el episodio agudo y tras el alta

Humberto Mendoza Ruiz de Zuazu^a, Felipe Aizpuru Barandiaran^b, Gregorio Tiberio López^c, Esther Salcedo Garayalde^d y Sara Acero Sáinz^e

^aUnidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Txagorritxu Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

^cUniversidad Pública de Navarra. Facultad de Ciencias de la Salud. Pamplona. Navarra. España.

^dServicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

^eServicio de Alergia. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. España.

RESUMEN

Objetivo: analizar la situación inmunológica básica de la neumonía en el anciano (NEA) durante el ingreso y a los 6 meses tras el alta, y su relación con la mortalidad.

Material y métodos: estudio prospectivo en pacientes mayores de 65 años con NEA que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna en el Hospital Virgen del Camino (Pamplona) en 2 años. Se estudian los datos epidemiológicos, clínicos, etiológicos, analíticos y antropométricos en el ingreso, y la evolución de la NEA al año del alta. Se determinan linfocitos totales, linfocitos T CD4, CD8, CD4/CD8, inmunoglobulinas, complemento (C3, C4, CH50), anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide e interleucina 6 (IL-6) en sangre periférica, así como multitest durante el ingreso. A los 6 meses del alta se estudian: linfocitos totales, linfocitos T, CD4, CD8, CD4/CD8 e IL-6. Para realizar las comparaciones entre los diversos parámetros, se aplica un nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: en el período estudiado se admitió a 125 pacientes con una edad media de 77,9 años (65-95). Fallecieron 11 pacientes (8,8%) durante el ingreso. En el seguimiento ambulatorio durante un año falleció un 30%. Los pacientes que fallecieron tuvieron menos linfocitos totales ($p = 0,01$), linfocitos T ($p = 0,005$), CD4 ($p = 0,002$), C3 ($p = 0,001$) y C4 ($p = 0,001$) que los que sobrevivieron. Los ANA estaban presentes en mayor proporción entre los fallecidos ($p = 0,017$). No se encontraron relaciones evidentes entre los parámetros inmunológicos estudiados y la mortalidad ambulatoria. Los linfocitos totales, linfocitos T, CD4 y los CD8 se recuperan significativamente a los 6 meses tras el alta. En cambio, los valores de IL-6 disminuyen a los 6 meses respecto al ingreso ($p = 0,009$).

Conclusiones: las variables relacionadas con mayor mortalidad durante la NEA fueron: linfocitos totales, linfocitos T, CD4, CD8, C3, C4 y ANA. Se describe un aumento significativo de los valores de inmunidad celular a los 6 meses del alta.

Palabras clave

Neumonía adquirida en la comunidad. Ancianos. Inmunidad. Prognóstico. Seguimiento.

Immune status in the elderly with pneumonia during the acute episode and after discharge

ABSTRACT

Objective: to analyze immune status in elderly patients with pneumonia during admission and at 6 months after discharge, as well as its association with mortality.

Material and methods: we performed a prospective study in patients aged > 65 years old with pneumonia admitted to the Internal Medicine Department of the Hospital Virgen del Camino (Pamplona) over a 2-year period. Epidemiological, etiological, laboratory and anthropometric data were studied at admission and 1 year after discharge. Total lymphocytes, T lymphocytes, CD4, CD8, CD4/CD8, immunoglobulins, complement (C3, C4, CH50), antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor and interleukin-6 (IL-6) in peripheral blood, as well as the multitest during admission, were studied. The following variables were studied 6 months after discharge: total lymphocytes, T lymphocytes, CD4, CD8, CD4/CD8, and IL-6. For the comparison of variables, a significance level of $p < 0.05$ was set.

Results: during the study period, 125 patients with a mean age of 77.9 years (65-95) were admitted. Eleven patients (8.8%) died during admission. During the 1-year outpatient follow-up, 30% died. Patients who died had lower total lymphocyte ($p = 0.01$), T lymphocyte ($p = 0.005$), CD4 ($p = 0.002$), C3 ($p = 0.001$) and C4 ($p = 0.001$) levels than those who survived. Higher ANA concentrations were found among patients who died ($p = 0.017$). No clear associations were found between the immunological parameters studied and outpatient mortality. Levels of total lymphocytes, T lymphocytes, CD4 and CD8 were significantly increased at 6 months after discharge. In contrast, IL-6 levels were lower at 6 months after discharge than on admission ($p = 0.009$).

Conclusions: the variables related to higher mortality in pneumonia in the elderly were total lymphocytes, T-lymphocytes, CD4, CD8, C3, C4 and ANA. Values of cellular immunity were significantly increased 6 months after discharge.

Key words

Community-acquired pneumonia. The elderly. Immunity. Prognosis. Follow-up.

Correspondencia: Dr. H. Mendoza Ruiz de Zuazu.

Unidad de Hospitalización a Domicilio. 5B. Hospital Txagorritxu.

Jose Achotegui, s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

Correo electrónico: hmendoza@htxa.osakidetza.net

Recibido el 20-4-2006; aceptado el 26-9-2006.

INTRODUCCIÓN

La neumonía continúa siendo la primera causa de mortalidad infecciosa en el anciano y su frecuencia va aumentando, y llega al 12 por mil en mayores de 75 años¹, neumonía que por lo general se considera de alto riesgo, con mortalidad elevada y genera una morbilidad importante con períodos de convalecencia prolongados e ingresos hospitalarios con largas estancias^{2,3}. En algunos estudios se ha descrito el aumento de la mortalidad tras el alta hospitalaria en ancianos que han sobrevivido al ingreso por neumonía^{4,5}. Los factores de mal pronóstico en la neumonía en el anciano (NEA) coinciden con los de las neumonías en general, pero con algunas particularidades⁶⁻⁸.

La inmunosenescencia se define como el estado de alteración o desregulación de la función inmunitaria relacionado con el envejecimiento y que parece incrementar la susceptibilidad de los ancianos a procesos infecciosos⁹. En cuanto a la inmunidad humoral, el número de linfocitos B cambia poco con la edad y la producción de immunoglobulinas (Ig) está generalmente conservada, aunque se ha descrito disminución de la IgM, IgE e IgD y aumentos de la IgG e IgA. En cambio, la inmunidad celular sí parece estar claramente alterada, tanto cualitativa como cuantitativamente, en el anciano con una disminución de los linfocitos T y del subgrupo CD4 y un incremento de la relación CD4/CD8¹⁰. También se ha descrito una disminución evidente de la reacción de hipersensibilidad retardada (alteración cualitativa de la respuesta T), con hasta un 70% de anergia en mayores de 75 años¹¹, aunque otros autores consideran que sólo el 7% de ancianos sanos son anérgicos¹². La anergia a los tests de hipersensibilidad retardada se ha relacionado con un incremento de la morbilidad y una incidencia mayor de neumonía¹³. También la linopenia se ha asociado a más mortalidad¹⁴.

El sistema de complemento se activa en el proceso infeccioso y depende del curso y de la actividad proinflamatoria de la infección. Se ha descrito la relación entre la gravedad de la neumonía y valores bajos de CH50¹⁵. También los valores de C3 están significativamente disminuidos en la neumonía¹⁶.

La presencia de anticuerpos autoinmunitarios en la NEA es alta, la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) es de un 18% y la del factor reumatoide, de un 14%. La presencia de factor reumatoide en mayores de 50 años se ha asociado con una mortalidad más elevada¹⁷.

En los datos obtenidos en estudios con animales se describe un desplazamiento en la producción de interleucinas (IL) desde un perfil tipo Th1 (IL-2 e interferón gamma) a un perfil tipo Th2 (IL-4, 6 y 10)^{18,19}. En humanos, estos cambios son más inconsistentes, por lo que no está claro el patrón de comportamiento de las IL en la vejez²⁰.

A la vista de estos datos, se planteó un estudio cuyos objetivos fueron: a) describir la situación inmunológica

básica realizable en un laboratorio general de un hospital terciario: inmunidad celular, tanto cuantitativa como cualitativa, humoral, complemento, autoanticuerpos e IL-6 en el paciente anciano con neumonía extrahospitalaria que precisa ingreso; b) comparar los datos analíticos de inmunidad celular e IL-6 durante el ingreso y a los 6 meses del alta hospitalaria, con el análisis de la posible recuperación de los valores inmunitarios disminuidos por el episodio agudo y cómo esto influye en la evolución ambulatoria; c) describir si la intensidad de la inmunodepresión está relacionada con la evolución de la NEA (estancia media, evolución durante su ingreso y tras el seguimiento ambulatorio), y d) analizar si la inmunodepresión está condicionada o relacionada con otros factores descritos como marcadores de mal pronóstico de la NEA, como es la desnutrición, la edad, las enfermedades previas, la calidad de vida, los agentes causales y los datos analíticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió de forma prospectiva a todos los pacientes de 65 años o más que ingresaron consecutivamente con diagnóstico de NEA en una planta de medicina interna durante 2 años. Los pacientes debían cumplir los requisitos siguientes: condensación lobar o patrón intersticial compatible con infección aguda y presentar al menos una de las características siguientes: fiebre, leucocitosis o expectoración purulenta. Se incluyó también a los pacientes con disnea, cuadro confusional, taquipnea, dolor pleurítico o escalofríos en los que se descartó otra causa de condensación pulmonar, y ésta presentó una evolución favorable con el tratamiento instaurado o con crecimiento bacteriano en los cultivos realizados indicativo de proceso infeccioso. A los pacientes que sobrevivieron al episodio de neumonía se les citó en consultas del servicio de medicina interna al mes, 3 meses, 6 meses y año del alta. Se excluyó a los pacientes con neumonía nosocomial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, otras inmunodeficiencias conocidas, conectivopatías, cáncer terminal, tratamiento inmunodepresor o que residían fuera de la Comunidad Foral de Navarra.

Se recogió la información siguiente: a) datos generales: edad, sexo, lugar de residencia (domicilio o residencia de ancianos), hábitos tóxicos, enfermedades previas, comorbilidad (índice de Charlson), escalas de valoración de actividades básicas, Katz y Karnofsky (considerando como punto de corte en Karnofsky > 80 puntos y en Katz 0-1 fálicos como «buenos» para valorar independencia en las actividades medidas), características clínicas y radiológicas (unilateral o multilateral y presencia o ausencia de derrame pleural), índice APACHE, gasometría arterial en urgencias y valores analíticos séricos generales (hemograma, iones, velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva, urea y creatinina); b) datos nutricionales: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia media del brazo (CMB), pliegue tricipital (PT) (estas últimas 2 medidas en el brazo no dominante en 3 ocasiones y tomando

como valor final la media de las 3), y determinación plasmática para estado nutricional (linfocitos totales, hemoglobina, colesterol, proteínas totales y albúmina); c) datos sobre el sistema inmunitario, inmunidad celular: linfocitos totales, linfocitos T, CD4, CD8, CD4/CD8 y multitest (Multitest IMC® precargado con 7 antígenos: tétanos, difteria, estreptococo, tuberculina, proteus, *Trichophyton* y *Candida* y como sustancia testigo la glicerina. El multitest se realizó a las 24 h del ingreso. La lectura se practicó a las 48 h con la ayuda de una escala graduada. Se consideró positivo si al menos un antígeno dio reacción con diámetro medio ≥ 2 mm); inmunidad humoral: IgA, IgG, IgE, IgM; complemento: CH50, C3 y C4; autoanticuerpos: ANA y factor reumatoide e IL-6 (mediante ELISA comercial).

Todos los parámetros analíticos sanguíneos analizados se extrajeron en las primeras 24 h del ingreso sin que el paciente hubiera iniciado tratamiento corticoideo si así lo hubiera precisado.

En el estudio microbiológico se recogieron 2 hemocultivos, 3 cultivos de esputo (en el que se descartó tuberculosis) y determinaciones serológicas para *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia psittaci* y *C. pneumoniae*. Los estudios serológicos (fijación de complemento) se consideraron diagnósticos cuando se observó una elevación de 4 veces el título de anticuerpos entre las muestras obtenidas al ingreso y después de 3 semanas o la presencia de un título único superior o igual a 1/64 para *M. pneumoniae* y *C. psittaci* y superior o igual a 1/128 para *C. burnetti* y *Legionella*. En los hemocultivos, el aislamiento de un patógeno se consideró diagnóstico. El cultivo de esputo se consideró positivo si creció un germe en franco predominio y considerado como patógeno potencial.

Al alta, los pacientes se clasificaron en 3 grupos: a) alta sin complicaciones; b) alta con complicaciones (entendiéndose como complicaciones el fracaso orgánico, la necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), fracaso de antibióticos de primera línea o infección nosocomial), y c) fallecimiento. Además, durante los controles ambulatorios se definieron 2 grupos al final del estudio (12 meses): vivos o no.

A los pacientes que sobrevivieron a los 6 meses del alta y acudieron a la consulta externa, y además no presentaban nueva enfermedad aguda o crónica agudizada o neoplasia de reciente diagnóstico o tratamiento inmunodepresor que alteraran los datos del estado inmunológico nutricional estudiados, se les recogieron los datos siguientes: linfocitos totales, linfocitos T, CD4, CD8, CD4/CD8 y linfocitos B e IL-6.

Para el análisis estadístico se empleó la t de Student para muestras independientes o análisis de la varianza de una vía —variables categóricas con más de 2 categorías— para comparar las medias estimadas en distintos subgrupos. La asociación entre variables categóricas se

examinó mediante la prueba de la χ^2 con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher para tablas 2×2 (cuando ambas variables son dicotómicas). La evolución de la inmunidad entre el episodio de NEA y los 6 meses tras el alta se analizó mediante la prueba de la T para datos aparentados o la prueba no paramétrica de Wilcoxon, si no se cumplían los criterios de normalidad estadística de la distribución. Todo el análisis se efectuó usando el programa SPSS para Windows, versión 12.0 y con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyó a 125 pacientes en el estudio, 90 varones (72%) y 35 mujeres (28%). La mediana de edad fue de 78 años (extremos, 65-95; recorrido intercuartílico, 73-83 años). Ciento veinte procedían de su domicilio, mientras los otros 5 estaban ingresados previamente en una residencia. El 20% eran fumadores activos (más de 10 cigarrillos/día) y sólo el 9% refería beber más de 60 g/día de alcohol. El 61% eran mayores de 75 años. Un 56% de los pacientes presentaba 2 o más problemas de salud crónicos añadidos. Las enfermedades acompañantes más frecuentes eran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (54% de los pacientes), demencia (20%), insuficiencia cardíaca (17%), diabetes mellitus (14%) e insuficiencia renal (9%). En el grupo de pacientes menores de 75 años, el 4% tenía demencia. La independencia para las actividades básicas de la vida diaria previa al episodio, según el índice de Katz y la escala de Karnofsky, era buena para tres cuartas partes de la muestra.

Un 44% de los pacientes presentaba una comorbilidad ≤ 1 , y un 21%, ≥ 4 . La media de la puntuación APACHE fue de 12,8. En cuanto a las manifestaciones radiológicas, el 22% presentó derrame pleural y el 20%, afectación multilobar.

Los valores medios antropométricos fueron: peso, 66 kg (intervalo, 38-111; desviación estándar [DE], 14,5); talla, 163 cm (143-187; DE, 10,1); IMC, 24,2 (12,4-44,1; DE, 4,8); CMB, 27 (12-45; DE, 4,3); PT, 13 (3-40; DE, 6). En la tabla 1 se describen los datos analíticos generales.

El agente causal se descubrió en 34 pacientes (27,2%) habiendo 8 casos de *Streptococcus pneumoniae*, 8 de *C. pneumoniae* y 9 de *C. burnetti*. Sólo hubo un caso de *Haemophilus influenzae*, 1 de *Staphylococcus aureus*, 1 de *Legionella*, 4 de *M. pneumoniae* y 3 de enterobacterias (una de ellas en coinfección con *H. influenzae*).

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 14,2 días (intervalo, 2-37; recorrido intercuartílico, 9-18). En ese tiempo fallecieron 11 pacientes (8,8%) y otros 15 (12%) presentaron complicaciones durante el ingreso, aunque sobrevivieron al episodio (11 con fracaso orgánico, siendo en 5 de ellos necesario el cambio de antibiótico; otros 4 presentaron neumonía nosocomial durante su ingreso

TABLA 1. Valores analíticos generales durante el episodio de neumonía

	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango intercuartílico</i>
Leucocitos/ μ l	11.208	10.200	6.900-14.450
Hemoglobina (g/dl)	12,3	12,2	10,8-13,9
LDH (U/L)	376	327	271-431
VSG en la primera hora	69	73	38-102
Fibrinógeno (mg/dl)	582	571	437-698
Creatinina (mg/dl)	1,5	1,1	0,9-1,4
Sodio (mEq)	139	139	137-142
PCR (mg/dl)	13,5	10	4-19
pH	7,43	7,44	7,41-7,47
pO ₂ (mmHg)	61	61	52-67
pCO ₂ (mmHg)	37	35	32-40
Colesterol (mg/dl)	148	144	117-172
Transferrina (mg/dl)	173	171	138-205
Ferritina (ng/ml)	518	287	135-508
Proteínas (g/l)	61	61	56-63
Albúmina (g/l)	32	32	28-35

LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

TABLA 2. Distribución de valores de los parámetros relativos a la inmunidad durante el episodio de neumonía

	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango intercuartílico</i>
Linfocitos totales/ μ l	1.256	1.100	700-1.600
Linfocitos T/ μ l	904	792	468-1.128
CD4/ μ l	512	458	265-695
CD8/ μ l	391	301	163-537
CD4/CD8	1,85	1,5	1-2,3
CH50 (U/ml)	82	56,5	42-89
C3 (mg/dl)	84	82	68-95
C4 (mg/dl)	30	30	23-37
IgG (mg/dl)	1.157	1.040	844-1.385
IgM (mg/dl)	110	98	63-152
IgE (U/ml)	168	30	12-91
IgA (mg/dl)	383	357	248-479
IL-6 (U/ml)*	97	17,1	2-74

*Datos de 96 pacientes.

siendo también necesario el cambio antibiótico). Se dio el alta sin complicaciones (79,2%) al resto de pacientes ($n = 99$). De los 11 fallecidos, 7 presentaron fracaso de al menos un órgano vital, 2 presentaron neumonía nosocomial y 3 fallecieron en la UCI. Ningún paciente que sobrevivió necesitó ingreso en la UCI. La mortalidad fue de 6,2% para el grupo menor de 75 años y 10,5% para el mayor de 75 años. De los 114 pacientes que sobrevivieron, 100 fueron seguidos desde consulta ambulatoria (14 pacientes no acudieron a consultas: 9 de ellos por dificultades físicas y 5 por decisión propia). De estos 100 (65 mayores de 75 años), 30 fallecieron durante el seguimiento ambulatorio y 70 sobrevivieron tras los primeros 12 meses del alta tras la NEA. La mortalidad ambulatoria para los mayores de 75 años fue de 38,5% y para los menores, de 14,3% (p

= 0,01). Ocho pacientes fallecieron en los primeros 2 meses tras el alta, 16 entre 3 y 6 meses, y 6 en los últimos 6 meses del seguimiento.

Valores inmunológicos

En la tabla 2 se muestran los valores de inmunidad celular (cuantitativa), humoral, complemento e IL-6. La inmunidad celular (cuantitativa) se modificó significativamente entre el episodio de NEA y los 6 meses tras el alta (se disponía de muestras de ambos momentos en 61 pacientes) (tabla 3), habiendo un incremento en los linfocitos totales ($p < 0,0001$) y los linfocitos T ($p < 0,0001$), un incremento de CD4 ($p < 0,0001$), CD8 ($p < 0,0001$) y una disminución del valor CD4/CD8 ($p < 0,001$). También se

TABLA 3. Variación de los valores inmunológicos entre el episodio de neumonía y tras 6 meses de seguimiento (n = 61)

	Neumonía	6 meses	p ^a
Linfocitos totales/ μ l	1.182	2.065	< 0,0001
Linfocitos T/ μ l	882	1.526	< 0,0001
CD4/ μ l	524	852	< 0,0001
CD8/ μ l	357	693	< 0,0001
CD4/CD8	1,5	1,2	0,001
IL-6 (U/ml) ^b	108	1,5	0,009

p: nivel de significación.

^aTest de Wilcoxon.^bDatos de 32 pacientes.

observó una caída hasta valores casi indetectables de IL-6 a partir de las muestras disponibles de 32 pacientes ($p < 0,009$).

Relación entre la inmunidad estudiada y la evolución de la neumonía

Al comparar a los pacientes que sobrevivieron a la NEA con los que fallecieron, estos últimos tenían valores significativamente más bajos de linfocitos totales ($p = 0,01$), linfocitos T ($p = 0,005$), CD4 ($p = 0,002$), C3 ($p = 0,001$) y C4 ($p = 0,001$) (tabla 4). Los ANA estaban presentes en mayor proporción entre los fallecidos (4/11, 36%) que entre los que sobrevivieron (9/12, 8%) ($p = 0,02$). No se observaron diferencias en la presencia de factor reumatoide ni en los resultados del multitest.

Relación entre la inmunidad estudiada y la evolución ambulatoria

Se estudió la asociación de las variables inmunitarias analizadas durante el episodio de NEA con la evolución ambulatoria durante los primeros 12 meses tras el alta hospitalaria (30% de mortalidad). No hubo diferencias entre los valores de inmunidad y la mortalidad ambulatoria (tabla 5).

Relación entre los valores inmunitarios estudiados y otras variables recogidas en la serie

No se encontraron correlaciones ni asociaciones destacables entre los datos inmunitarios estudiados durante el ingreso con: edad, datos generales del paciente, datos analíticos generales, enfermedades previas, comorbilidad, escalas de evaluación de actividades básicas, parámetros antropométricos y agente causal. Tampoco hubo diferencias entre el multitest y los CD4 ($p > 0,05$ en todos los casos).

DISCUSIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las principales infecciones que generan hospitalización. En

TABLA 4. Comparación de los valores inmunológicos estudiados según la supervivencia durante la neumonía

	Fallecidos (n = 11)	Vivos (n = 114)	p*
Linfocitos totales/ μ l	700	1.200	0,01
Linfocitos T/ μ l	217	835	0,005
CD4/ μ l	156	490	0,002
CD8/ μ l	150	309	0,07
CD4/CD8	1,47	1,57	0,34
CH50 (U/ml)	49	58	0,06
C3 (mg/dl)	59	86	0,001
C4 (mg/dl)	23	30	0,001
IgG (mg/dl)	765	1.130	0,07
IgM (mg/dl)	102	96	0,28
IgE (U/ml)	20	32	0,78
IgA (mg/dl)	305	370	0,14
IL-6 (U/ml)	9,1	17,7	0,43

p: nivel de significación. *Test de Mann-Whitney.

TABLA 5. Comparación de los valores inmunológicos según supervivencia ambulatoria (12 meses tras la neumonía)

	Fallecidos (n = 30)	Vivos (n = 70)	p*
Linfocitos totales/ μ l	1.000	1.280	0,09
Linfocitos T/ μ l	632	939	0,06
CD4/ μ l	442	511	0,053
CD8/ μ l	275	331	0,06
CD4/CD8	1,63	1,46	0,8
CH50 (U/ml)	58	57	0,9
C3 (mg/dl)	74	87	0,06
C4 (mg/dl)	26	30	0,07
IgG (mg/dl)	1.180	1.035	0,32
IgM (mg/dl)	98	92	0,4
IgE (U/ml)	34	30	0,94
IgA (mg/dl)	391	350	0,7
IL-6 (U/ml)	8,5	26,5	0,45

p: nivel de significación.

*Test de Mann-Whitney.

las personas ancianas, además de estar incrementada la incidencia de la neumonía (unos 15-30 casos/1.000 habitantes/año), la tasa de hospitalización es mayor (hasta 11-12 veces superior) que en las personas menores de 65 años²¹. La NEA es una de las principales causas de muerte en los ancianos con tasas de mortalidad entre el 16 y el 33%²², con unas repercusiones sociosanitarias importantes y con peculiaridades que la diferencian de la clínica, factores pronósticos, evolución y etiología de la población joven⁴.

El proceso fisiológico de envejecimiento del sistema inmunológico es conocido como inmunosenescencia y ocasiona cambios en los distintos sistemas que confor-

man la inmunidad, ya descritos en la introducción. Esta situación lleva a los ancianos con mayor susceptibilidad a presentar procesos infecciosos, como la neumonía, y a una mayor gravedad de ésta^{23,24}, así como a una mayor predisposición a demencias y tumores²⁵.

Estudiar en profundidad todos los componentes del sistema inmunitario y sus cambios con el envejecimiento conlleva el hecho de tener laboratorios especializados en técnicas bioquímicas y moleculares. En la mayoría de los hospitales hay la posibilidad de estudiar, aunque de forma poco sistemática, los distintos componentes del sistema inmunitario, componentes que al fin y al cabo son los que se han estudiado mayoritariamente en sus posibles relaciones con los procesos infecciosos habituales. La inmunidad celular se puede estudiar de forma sencilla cuantificando los valores de CD4 y CD8 y la división entre ellos. El estudio cualitativo de la inmunidad celular también se puede realizar mediante una técnica sencilla, como es el multitest. La inmunidad celular es la más ampliamente estudiada en cuanto a su posible influencia en la predisposición a infecciones, como la neumonía en el anciano y su relación con la mortalidad. Se ha descrito que hasta un 80% de los pacientes anérgicos (detectados mediante multitest) fallecen al cabo de 2 años, frente a sólo un 35% de los no anérgicos, y hay un riesgo relativo para neumonía de 2,6 y para mortalidad por cualquier causa de 2,16²⁶.

La relación entre la neumonía y la inmunidad celular también se ha descrito en algunos estudios. Los linfocitos totales disminuyen a las 72 h tras el ingreso de pacientes con neumonía extrahospitalaria, pero los valores de CD4 no parecen variar significativamente, aunque se ha detectado hasta un 18% de pacientes con valores de CD4 por debajo de 200²⁶. También se ha descrito un mayor predominio de anergia en el momento agudo de la neumonía, que mejora significativamente tras 7 días de tratamiento antibiótico²⁷. Tsunekawa et al²⁸ estudiaron la depresión de la inmunidad celular en pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* y positivos a la tuberculina. Más de la mitad de los pacientes se hicieron transitoriamente anérgicos sin detectar descensos significativos en las subpopulaciones linfocitarias. En cambio, otros autores, como Nakayama et al²⁹, observaron un descenso significativo del número de CD4 en ancianos anérgicos, los cuales tenían un 67% de posibilidades de desarrollar neumonía a los 2 años. Se ha descrito la relación entre otros parámetros inmunológicos cualitativos, como la función fagocítica, la quimiotaxis o la capacidad proliferativa de las células que participan en la inmunidad con la morbimortalidad y la esperanza de vida en personas mayores de 60 años¹³. Algunos autores han observado una relación entre gravedad de la neumonía y el grado de depresión de la inmunidad celular, tanto cuantitativamente como cualitativamente³⁰.

Los valores cuantitativos de las Ig son fáciles de realizar en la mayoría de los hospitales. Los déficit de la inmuni-

dad humoral están más relacionados con la predisposición a infecciones virales por la incapacidad de formación de anticuerpos eficaces y con los fallos de la prevención tras la vacunación en los ancianos^{9,10} y no parece influir en la evolución de la NEA.

El sistema de complemento suele estar representado de modo general en las fracciones CH50, C3 y C4. Este sistema se activa en el proceso infeccioso y depende del curso y de la actividad proinflamatoria de la infección¹⁶. Hay pocos trabajos que relacionen valores significativamente bajos de alguna fracción del complemento y la gravedad de la neumonía^{15,31}. Los autoanticuerpos están aumentados en la población anciana sana y se calcula que un 10% tiene presencia de ANA. También se ha descrito la relación del factor reumatoide con mayor mortalidad en mayores de 50 años¹⁷.

Las IL son sustancias circulantes producidas por diversas células del organismo que actúan en múltiples reacciones del organismo. En estudios con animales se han descrito alteraciones de éstas en el envejecimiento con un descenso de la IL-2 y del interferón gamma, estimuladores de la respuesta inmunológica, y un aumento de las IL-4, IL-6 e IL-10^{18,19}. La IL-6 tiene una importancia especial, ya que es de estirpe inflamatoria, la secretan fundamentalmente macrófagos, fibroblastos y células endoteliales que inducen la activación y la diferenciación de las células B y T, y se ha relacionado con la aparición de fiebre, shock séptico, caquexia y osteoporosis. En humanos, se ha considerado una IL «gerontológica» por aumentar los valores sanguíneos con la edad³². Suele elevarse en presencia de infecciones y cae a cifras casi indetectables tras superarse el episodio. Este incremento de la IL-6, más que con la edad, parece estar relacionado con los procesos infecciosos e inflamatorios más frecuentes en personas ancianas³³. Hay estudios discrepantes sobre el comportamiento de las diferentes IL en humanos, sin que pueda mantenerse un patrón fijo de comportamiento de éstas como en los estudios con animales²⁰. Se ha descrito un mínimo incremento de IL-6 en la NEA, con una correlación débil con el pronóstico y la gravedad de la NEA³⁴.

En cuanto al presente estudio, llama la atención la baja mortalidad (8,8%) en comparación con otras series (16-33%)³. Sólo 5 casos procedían de residencias de ancianos, donde las neumonías pueden ser más graves. Los pacientes presentaban buenos valores en las escalas utilizadas para medir la situación funcional previa (76% con Karnofsky mayor de 80 y 78,4% con índice de Katz con puntuaciones de 5-6). También presentaban escasa comorbilidad (44% sólo 0-1 problema acompañante). El APACHE fue en promedio de 12,8 puntos y sólo 6 pacientes estuvieron en la UCI, de los cuales precisaron ventilación mecánica 5 casos (todos fallecidos). Estas variables pueden explicar, al menos en parte, la baja mortalidad y también la baja morbilidad, ya que sólo 15 pacientes presentaron complicaciones, y había un 79,2% de pacientes

que presentaron una evolución favorable y sin complicaciones durante el ingreso.

Los parámetros analíticos generales estudiados se corresponden con los descritos en otras series³ (tabla 1), con un aumento de los reactantes de fase aguda (ferritina, proteína C reactiva, VSG, plaquetas), hipoxemia y una discreta leucocitosis. En los datos del sistema inmunológico estudiado, llama la atención lo que ocurre con la inmunidad celular. Las cifras medias de los linfocitos totales son bajas (1.256), ya que en los laboratorios de referencia son habituales cifras que oscilan entre 1.564 y 2.750. De igual manera, la media para los CD4 es de 511, mientras que las cifras consideradas dentro de la normalidad se sitúan en 655-1.121. Esta discreta inmunodepresión, presente en el momento agudo de la neumonía, es reversible si se compara con los datos recogidos a los 6 meses de la neumonía. Todos los valores estudiados muestran una recuperación significativa (tabla 3). Los pacientes que fallecieron tuvieron en el análisis bivariante menos linfocitos T, CD4 y CD8 (tabla 4). Es conocido el papel que desempeña el estado nutricional en la eficacia de la inmunidad celular, a la que se ha asociado la malnutrición con la linfopenia y la anergia cutánea³⁵. Los valores de inmunodepresión descritos podrían estar influidos por otros factores, como el estado nutricional, que enmascaran los resultados. Estudiamos mediante correlaciones la posible influencia de los parámetros antropométricos y analíticos nutricionales en los datos inmunitarios sin que se encontraran asociaciones que sesgaran los resultados. A pesar de que recientemente se ha descrito³⁶ que la comorbilidad es un mejor predictor de daño inmune que la propia edad, no encontramos relación de los valores inmunitarios estudiados con la comorbilidad medida por la escala de Charlson ni con otros parámetros estudiados (valores analíticos generales, enfermedades crónicas, escalas de evaluación de actividades básicas, agente causal, edad, sexo ni domicilio). Se puede decir que la inmunodepresión que se observa en casos de NEA tiene un valor pronóstico, ya que a mayor inmunodepresión, la mortalidad es mayor. El 85% de los pacientes mostraron multitest negativo, hecho ya descrito en otras series^{24,28}, sin que hubiera relación entre el multitest y la supervivencia, ni con los valores de CD4. Los valores séricos de Ig no se alteraron de manera marcada ni hubo diferencias entre los supervivientes y los que fallecieron. Los valores de C3 y C4 en el estudio bivariante se asociaron significativamente con la mortalidad. A menores cifras, mayor mortalidad, hecho descrito por Rabinovitch et al¹⁵, quienes relacionaron las cifras bajas de CH50 con mayor gravedad de la neumonía. Esto hace pensar que el complemento también desempeña un papel importante en la inmunodepresión producida por la neumonía y que el incremento escaso o nulo de estos factores ante el proceso infeccioso es también un factor pronóstico importante en la NEA. Finalmente, los ANA estuvieron presentes en el 10,4% de los pacientes y en un 35% de los fallecidos ($p = 0,02$), hecho no descrito hasta ahora. El factor reumatoide en nuestra serie no se relacionó con la mortalidad.

Los pacientes que fallecieron alcanzaron cifras altas de IL-6 (media de 175,6) si las comparamos con las de los supervivientes (media de 92), diferencia que no es significativa. Al cabo de 6 meses, los valores por el procedimiento utilizado (ELISA comercial) eran prácticamente indetectables como cabría esperar al haberse superado el proceso infeccioso. Aunque no encontramos diferencias significativas al comparar los datos analíticos inmunitarios recogidos durante el ingreso con la mortalidad ambulatoria (tabla 5), llama la atención que prácticamente todos los valores de la inmunidad celular, C3 y C4 e IL-6 son inferiores en el grupo de fallecidos, con una tendencia a la significación estadística en los CD4 ($p = 0,053$) y en los linfocitos T, CD8 y C3 ($p = 0,06$). Los valores de IL-6 eran claramente menores (media de 8,5 en fallecidos y de 26,5 en vivos), aunque con una $p = 0,45$. Estos resultados en muestras con mayor número de pacientes quizás podrían alcanzar diferencias significativas con una interpretación clínica de gran interés (los valores bajos de inmunidad celular y complemento no sólo se relacionan con mayor mortalidad durante la NEA, sino que marcan un peor pronóstico en los supervivientes durante el seguimiento ambulatorio), sin que en el presente estudio se pueda llegar a esta conclusión.

Como limitaciones de nuestro estudio cabe destacar el escaso tamaño muestral y los pocos individuos que fallecieron durante la NEA. Esto hace que la potencia estadística de algunos de los procedimientos empleados sea insuficiente para dar una interpretación taxativa de nuestros resultados.

En resumen, las cifras bajas de linfocitos T CD4, CD8 y de las fracciones C3 y C4 del complemento pueden considerarse factores asociados, independientemente de otras circunstancias, con la mortalidad durante la neumonía. La inmunidad celular se incrementa de forma significativa a los 6 meses tras el episodio de neumonía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres A, El-Ebiary M, Riquelme R, Ruiz M, Celis R. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Sem Respir Infect*. 1999;14:173-83.
2. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1066-78.
3. Hand R, Klemka-Walden L, Inczauskis D. Mortality and length of stay as performance indicators for pneumonia in the elderly. *J Invest Med*. 1997;45:183-90.
4. Mendoza H, Tiberio G, Aizpuru F, Viñez O, Anderiz M. Neumonía en el anciano. Factores relacionados con la mortalidad durante el episodio y tras el alta hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:332-6.
5. Koivula I, Sten M, Makela PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12 year follow-up study. *Arch Int Med*. 1999;159:1550-5.
6. El Solh A, Sikka P, Ramadan F. Outcome of older patients with severe pneumonia predicted by recursive partitioning. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1614-21.
7. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly. Epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:723-8.
8. Fernández-Sabe N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-Acquired Pneumonia in very elderly patients: Causati-

- ve Organisms, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Medicine* (Baltimore). 2003;82:159-69.
9. Terpenning MS, Bradley SF. Why aging leads to increased susceptibility to infection. *Geriatrics*. 1991;46:77-80.
 10. Simons RJ, Reynolds HY. Altered immune status in the elderly. *Semin Respir Infect*. 1990;5:251-9.
 11. De la Fuente JC, Meuleman JR, Nelson RC. Anergy testing in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:733-5.
 12. Goodwin JS, Searles RP, Tung KS. Immunological responses of healthy elderly population. *Clin Exp Immunol*. 1982;48:403-10.
 13. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol*. 1990;45:M45-8.
 14. Proust J, Rosenzweig P, Debouzy C, Moulias R. Lymphopenia induced by acute bacterial infections in the elderly: a sign of age-related immune dysfunction of major prognosis significance. *Gerontology*. 1985;31:178-85.
 15. Rabinovitch RA, Koethe SM, Kalbfleisch JH, Preheim LC, Ryel MW. Relationships between alternative complement pathway activation, C-reactive protein and pneumococcal infection. *J Clin Microbiol*. 1986;23:56-61.
 16. Yamamoto K, Yamada Y, Hayashi Y, Takeuchi T, Adachi S, Suzuki K, et al. Clinical studies on hospital acquired pneumonia in the elderly. *J Jap Assoc Infec Dis*. 1990;64:1493-8.
 17. Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchayud U, Mackay IR. Ageing, immune response, and mortality. *Lancet*. 1974;17:368-70.
 18. Shearer GM. Th1/Th2 changes in aging. *Mech Ageing Dev*. 1997;94:1-5.
 19. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nut*. 1999;70:183-97.
 20. Gardner E, Murasko D. Aged-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine production in humans. *Biogerontol*. 2002;3:271-90.
 21. Alvarez-Sala JL, Serrano R. Neumonía en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:454-6.
 22. Fine MJ, Smith MA, Carson LA, Muthe SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 1995;274:134-41.
 23. Meyer KC. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol*. 2001;128:23-31.
 24. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000;31:578-85.
 25. Tarazona R, Solana R, Ouyang Q, Pawelec G. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2002;37:183-9.
 26. Fanfani B, Joly V, Elbim C, Golmard C, Gougerot-Pocidalo MA, Yeni P, et al. Lymphocyte subset counts during the course of community-acquired pneumonia: evolution according to age, human immunodeficiency virus status, and etiologic microorganism. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1096-8.
 27. Bay ML, Mahuad RD, Urizar LA, Morini JC, Bottasol OA. Impaired in vitro T-cell responses in patients with community acquired pneumonia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7:62-4.
 28. Tsunekawa H, Takagi E, Kishimoto H, Shimokata K. Depressed cellular immunity in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Eur J Respir Dis*. 1987;70:293-9.
 29. Nakayama K, Monma M, Fukushima T, Ohru T, Sasaki H. Tuberculin responses and risk of pneumonia in immobile elderly patients. *Thorax*. 2000;55:867-9.
 30. Kisova K, Lankov K. Immune depression a possible cause of the unfavorable course of pneumonia in chronic alcoholics. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1989;9:77-9.
 31. Prozorovskaja KN, Lialikova GV, Nedvetskaia LM. The complement system in assessing the reserve potentials of the immune system in patients with nonspecific lung diseases. *Grud Serdch Khir*. 1993;3:49-52.
 32. Ershler WB, Kekker ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life disease, frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:325-43.
 33. Beharka AA, Meydani M, Wu D, Leka LS, Meydani A, Meydani SN. Interleukin-6 production does not increase with age. *J Gerontol Biol Sci*. 2001;56A:B81-B8.
 34. Moussa K, Michie HJ, Cree IA, McCafferty AC, Winter JH, Dhillon DP, et al. Phagocyte function and cytokine production in community acquired pneumonia. *Thorax*. 1994;49:107-11.
 35. Chandra RK. Nutrition and immunity in the elderly. *Nut Rev*. 1992;50:367-71.
 36. Castle SC, Uyermura K, Rafi A, Akande O, Makinodan T. Comorbidity is a better predictor of impaired immunity than chronological age in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1565-9.