

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“Relación entre valores de Leucocitos y Neumonía bacteriana
en pacientes a cargo del servicio de Geriátría del Hospital
Central del Estado de Chihuahua en el periodo marzo de 2023 a
junio de 2024.”**

POR:

DRA. ANGÉLICA NÚÑEZ GARZA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA

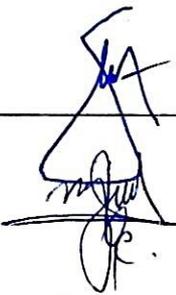


Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis **“Relación entre valores de Leucocitos y Neumonía bacteriana en pacientes a cargo del servicio de Geriátría del Hospital Central del Estado de Chihuahua en el periodo marzo de 2023 a junio de 2024.”** que presenta Dra. Angélica Núñez Garza, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Geriátría ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

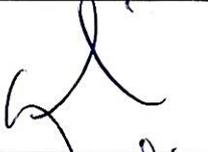
DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



DRA. MEGNY GONZÁLEZ RAMÍREZ
Jefa de Enseñanza
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DR. YURI GUZMÁN LARA
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Central del Estado de Chihuahua



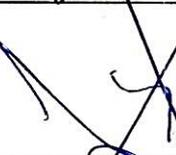
DR. YURI GUZMÁN LARA
Director de Tesis
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DR. YURI GUZMÁN LARA
Asesor
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DR. DR. JOSÉ IGNACIO MÉNDEZ AGUIRRE
Asesor
Hospital Central del Estado de Chihuahua



Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

Resumen

La inmunosenescencia, definida como el envejecimiento del sistema inmunológico, es un fenómeno complejo que resulta en una disminución de la capacidad del organismo para responder de manera efectiva a infecciones. La neumonía es una infección respiratoria aguda común que afecta los alvéolos y el árbol bronquial distal de los pulmones. En México, durante el periodo 2010 a 2019 se registró un total de 1,485,290 casos de neumonía y bronconeumonías, siendo uno de los grupos más afectados los adultos de 65 y más años, representando el 58.5% de los casos. El estudio se basa en un análisis retrospectivo de biometrías hemáticas obtenidas de pacientes geriátricos diagnosticados con neumonía bacteriana, comparándolos con un grupo de control sin la enfermedad. Se recopilan datos sobre los niveles de leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos, evaluando su comportamiento ante la infección. Para el análisis estadístico, se utiliza el software IBM SPSS, aplicando pruebas de significancia para determinar diferencias relevantes entre los grupos. Se observó una disminución parcialmente significativa de linfocitos en este estudio (1.13 vs $1.30 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0.034$), particularmente cuando se analiza en el contexto de la neutrofilia concomitante, refleja el característico desbalance inmunológico del envejecimiento. Este estudio demuestra que las alteraciones inmunológicas en la neumonía en pacientes geriátricos presentan características distintivas que reflejan la compleja interacción entre los procesos de inmunosenescencia y la respuesta a la infección.

Palabras clave: Envejecimiento, Infección pulmonar, Adulto mayor, Inmunosenescencia.

Abstract

Immunosenescence, defined as the aging of the immune system, is a complex phenomenon that results in a decreased ability of the body to respond effectively to infections. Pneumonia is a common acute respiratory infection that affects the alveoli and distal bronchial tree of the lungs. In Mexico, during the period 2010 to 2019, a total of 1,485,290 cases of pneumonia and bronchopneumonia were recorded, with the most affected groups being adults 65 and older, who account for 58.5% of cases. The study is based on a retrospective analysis of blood counts obtained from geriatric patients diagnosed with bacterial pneumonia, comparing them with a control group without the disease. Data are collected on the levels of total leukocytes, neutrophils, and lymphocytes, evaluating their response to infection. For statistical analysis, IBM SPSS software was used, applying significance tests to determine relevant differences between groups. A partially significant decrease in lymphocytes was observed in our study (1.13 vs 1.30 $\times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0.034$), particularly when analyzed in the context of concomitant neutrophilia, reflecting the characteristic immunological imbalance of aging. This study demonstrates that immunological alterations in pneumonia in geriatric patients present distinctive characteristics that reflect the complex interaction between the processes of immunosenescence and the response to infection.

Keywords: Aging, Pulmonary Infection, Older Adult, Immunosenescence.



GOBIERNO
DEL ESTADO
DE CHIHUAHUA

SECRETARÍA
DE SALUD

ICHISAL
INSTITUTO CHIHUAHUENSE
DE SALUD

MediChihuahua

Chihuahua, Chih A 04 de ABRIL de 2025

Oficio: HC/EM217/2025

Asunto: LIBERACION DE TESIS

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
PRESENTE.-

La que suscribe, Jefa de Enseñanza Médica del Hospital Central del Estado.

H A C E C O N S T A R

Que la **DRA. ANGELICA NÚÑEZ GARZA**, residente de la especialidad de **GERIATRIA** de **CUARTO AÑO**, entregó en forma su tesis:

“Relación entre valores de Leucocitos y Neumonía bacteriana en pacientes a cargo del servicio de Geriatria del Hospital Central del Estado de Chihuahua en el periodo marzo de 2023 a junio de 2024.”

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno en este Hospital, y después de valorar su caso en el comité de investigación del Hospital se autoriza liberación de su tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente a petición del interesado para los fines que le convengan, en la ciudad de Chihuahua, Chih. a los 04 días del mes de abril del 2025.



ATENTAMENTE
DRA. MEGNY GONZÁLEZ RAMÍREZ
JEFATURA DE ENSEÑANZA MÉDICA
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
"Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera"
Tel. 614.429.33.00 Ext. 16526 y 16527

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo representa mucho más que el cierre de una etapa académica muy importante; es la culminación de mi preparación profesional, el resultado de años de esfuerzo, constancia y crecimiento. Y aunque mi nombre aparezca en la portada, este logro no solo es mío, sino de aquellos que me rodean y me acompañaron en el camino.

Quiero agradecer profundamente a mi familia, mi pilar más fuerte y constante en todo este recorrido.

A mi madre, por su ternura y su fortaleza, por todas las veces que supo leer en mi voz el cansancio y me recordó con dulzura que todo esfuerzo vale la pena. Por cada palabra de aliento, cada abrazo, cada comida caliente esperando cuando volvía derrotada. Fuiste y siempre serás mi refugio.

A mi padre, por enseñarme que los sueños no se alcanzan de la noche a la mañana, sino con sacrificio, paciencia y trabajo duro. Por ese modo tan tuyo de decir tanto, incluso con pocas palabras. Recuerdo tantas veces en las que me sentí agotada o insegura, y bastaba con verte siempre tan firme como siempre para seguir adelante, por que rendirse nunca fue una opción.

A mis hermanos, gracias por ser mi equilibrio, por animarme cuando sentía que no podía más y por hacerme reír cuando más lo necesitaba. Su compañía, aunque a veces fuera a la distancia, me dio fuerza y motivación.

Este logro no solo es mío, también de ustedes y para ustedes.
Gracias por su amor incondicional y su fe inquebrantable en mí.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
DEFINICIÓN DE INMUNOSENESCENCIA	2
ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO	4
• CAMBIOS EN LA INMUNIDAD INNATA	4
• CAMBIOS EN LA INMUNIDAD ADQUIRIDA	6
INMUNOSENESCENCIA Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	7
NEUMONÍA	8
• ETIOLOGÍA	9
• FISIOPATOLOGÍA	10
• CUADRO CLÍNICO	12
• DIAGNÓSTICO	13
• PRONÓSTICO	14
• TRATAMIENTO	15
MARCO CONCEPTUAL	17
JUSTIFICACIÓN	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
HIPÓTESIS	20
HIPÓTESIS NULA	20
HIPÓTESIS ALTERNATIVA	20
OBJETIVOS	21
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
TIPO DE ESTUDIO	22
POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
LUGAR DE REALIZACIÓN	22
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA	22
GRUPO DE ESTUDIO	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
○ CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
○ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
○ CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	23



TAMAÑO DE MUESTRA.....	23
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	26
FINANCIAMIENTO.....	27
RECURSOS.....	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIÓN.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38



INTRODUCCIÓN

La inmunosenescencia, definida como el envejecimiento del sistema inmunológico, es un fenómeno complejo que resulta en una disminución de la capacidad del organismo para responder de manera efectiva a infecciones y vacunas. Este proceso involucra una serie de cambios celulares y moleculares, incluyendo la involución tímica, disfunciones en las células madre hematopoyéticas, y alteraciones en las células T y B, entre otros. A medida que la población envejece, la incidencia de enfermedades asociadas a la inmunosenescencia, como la neumonía, aumenta significativamente.

La neumonía, una infección respiratoria aguda que afecta a los alvéolos pulmonares, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población geriátrica. Los cambios fisiológicos y funcionales en el sistema respiratorio y en el sistema inmunológico de las personas mayores hacen que este grupo sea particularmente vulnerable a esta enfermedad. Además, factores como la disminución de la fuerza muscular respiratoria, la reducción de la capacidad de expulsar secreciones y la alteración en la función ciliar, contribuyen a la susceptibilidad aumentada a las infecciones pulmonares.

En el contexto del Hospital Central del Estado de Chihuahua, se ha observado un incremento en los casos de neumonía bacteriana en pacientes geriátricos, lo que subraya la necesidad de investigar la relación entre la inmunosenescencia y el desarrollo de esta patología. Este estudio tiene como objetivo principal determinar cómo algunos de los cambios inmunológicos asociados al envejecimiento influyen en la incidencia de la neumonía bacteriana en los pacientes mayores atendidos en dicho hospital.

Para abordar esta problemática, se analizarán diversos parámetros de células con función inmunológica (leucocitos, neutrófilos, linfocitos) por medio de biometrías hemáticas y se evaluará su correlación con la presencia de la neumonía bacteriana. Este enfoque permitirá no solo una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la vulnerabilidad incrementada en la población



geriátrica, sino también el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

En conclusión, esta investigación se centra en un problema de salud pública crítico y busca aportar conocimientos valiosos que puedan mejorar la atención y el manejo de las infecciones respiratorias en pacientes de edad avanzada, contribuyendo así a una mejor calidad de vida para esta población.

MARCO TEÓRICO

Definición de inmunosenescencia

La inmunosenescencia es un proceso complejo que involucra la reorganización de órganos y numerosos procesos regulatorios a nivel celular. Como resultado, la función del sistema inmunológico disminuye, lo que lleva a una respuesta inadecuada a las infecciones o vacunas en personas de edad avanzada. Aunque se desconoce el alcance total de los cambios biológicos, normalmente se observan varios cambios característicos, como involución tímica, disfunciones de las células madre hematopoyéticas (HSC), alteración de la relación ingenua/memoria en las células T y B, inflamación, acumulación de células senescentes, alteración de la respuesta a nuevos antígenos, disfunción mitocondrial, inestabilidad genómica y respuestas al estrés.(1,2) Como resultado de la inmunosenescencia, aumenta la incidencia de muchas enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades neurodegenerativas, cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y el COVID-19, lo que en última instancia provoca insuficiencia orgánica y muerte.(3)

Descrito por primera vez por Roy Walford. Desde la década de 1980, se ha profundizado en los mecanismos y efectos de la inmunosenescencia y se han encontrado algunos resultados de investigación importantes. La disminución de la capacidad de afrontamiento relacionada con la edad y el aumento concomitante del estado proinflamatorio son las características distintivas de la inmunosenescencia. Este fenómeno, conocido como “inflamatorio”, propuesto por primera vez por Claudio Franceschi en 2000 es causado por una carga



antigénica constante y estrés. Además, la involución tímica ha sido uno de los cambios más dramáticos y ubicuos. La inmunosenescencia afecta tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo y ciertos tipos de células inmunes se ven más afectados.(1)

Durante varios años, la inmunosenescencia se ha considerado perjudicial porque puede provocar una inflamación crónica estéril y de bajo grado que propusimos llamar "inflamatoria" y una reducción progresiva de la capacidad de desencadenar respuestas celulares y de anticuerpos eficaces contra infecciones y vacunas.(4) Sin embargo, las causas subyacentes de la inflamación aún no están claras y se postulan varios modelos plausibles, incluida la acumulación de desechos celulares.

Cuando se propuso inicialmente, la teoría del "envejecimiento de la vestimenta" sugería que, con el tiempo, las macromoléculas dentro de las células se dañan. Cuando se combina con una falla progresiva de reparación y autofagia, dicho daño macromolecular acumulado conduce a niveles crecientes de "basura" celular, que puede desencadenar inflamación a través de señales inmunes innatas. Esta teoría es totalmente compatible con las características distintivas del envejecimiento identificadas posteriormente, incluida la pérdida de proteostasis, la inestabilidad genómica (incluida la disminución de la capacidad de reparación) y la señalización celular alterada.(5)

Sin un tejido estromal cualificado, la médula ósea de las personas mayores, compuesta básicamente de tejido adiposo, deja de inducir la producción de células madre y progenitoras hematopoyéticas., lo que impone un impacto importante en el repertorio y la competencia de los linfocitos T y B para desarrollar una defensa inmune eficaz. Por lo tanto, el equilibrio de la diferenciación en adipocitos y osteoblastos de las células madre mesenquimales, así como la regulación citoquímica de la médula ósea, depende de varios factores, incluida la edad.(6)



Aspectos inmunológicos del envejecimiento

- **Características moleculares del envejecimiento y la inmunidad**

Se han propuesto ciertas características moleculares del envejecimiento, como inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, autofagia comprometida y disfunción mitocondrial. Se especula que la autofagia comprometida, la pérdida de proteostasis y el desgaste de los telómeros pueden afectar las respuestas inmunitarias inducidas por las vacunas.(7)

Las proteínas y orgánulos dañados y envejecidos se acumulan gradualmente. Los sistemas de control de calidad celular son disfuncionales, como la respuesta de proteína desplegada y la autofagia, lo que resulta en una presentación reducida de antígeno por parte de células presentadoras de antígenos (APC). La autofagia puede conducir a la formación de compartimentos de almacenamiento de antígenos en las APC, prolongar el tiempo de almacenamiento permitido de los antígenos y facilitar la presentación de antígenos y el posterior inicio de respuestas de células T CD8+. Además, la autofagia es fundamental en la regulación de las respuestas de las células T. La pérdida de autofagia da como resultado una reducción de la supervivencia, proliferación y secreción de citoquinas de las células T después de la activación del receptor de células T (TCR).

- **Cambios en la inmunidad innata**

La inmunidad innata está mediada por células fagocíticas, incluidos los macrófagos, células dendríticas (DC) y granulocitos, así como linfocitos innatos o similares a los innatos, como las células asesinas naturales (NK), las células T $\gamma\delta$. Estos tipos de células proporcionan una respuesta inmediata, no específica de antígeno, a patógenos virales, bacterianos y fúngicos. Además, la respuesta de interferones (IFN) tipo I (IFN α e IFN β), mediada por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como RIG-1/MDA-5, es una primera línea de defensa contra patógenos al inhibir la replicación y propagación viral en la etapa temprana de la infección. El grado de respuesta del IFN tipo I determina la susceptibilidad a las infecciones virales. Por ejemplo, los pacientes con COVID-



19 con niveles más altos de autoanticuerpos neutralizantes de IFN tipo I tienen un mayor riesgo de sufrir neumonía potencialmente mortal. (8)

Hay una reducción y un retraso en la producción de IFN tipo I con la edad debido a la alteración de la señalización de los receptores y a la reducción del número de células dendríticas plasmocitoides (pDC) circulantes, una fuente de IFN tipo I. (9,10) Dado que los IFN de tipo I también reclutan y activan células inmunitarias como los macrófagos y las células NK, esta reducción de los IFN de tipo I afecta la respuesta inmune innata envejecida en múltiples niveles. (2,11)

Las células dendríticas (DC) procesan antígenos e inician la inmunidad adaptativa en los ganglios linfáticos de drenaje (DLN). En modelos murinos de infección por virus respiratorios, las DC de pulmón en ratones de edad avanzada muestran un defecto en la migración a las DLN, lo que conduce a respuestas más bajas de las células T (12). En la infección grave por virus pulmonares, como el virus de la influenza A (IAV) y el SARS-CoV-2, se observa una infiltración excesiva de neutrófilos en el pulmón, lo que induce daño tisular (10). Esto podría deberse a una reducción del IFN tipo I que suprime el reclutamiento de neutrófilos. Además, los macrófagos alveolares envejecidos muestran una menor capacidad para fagocitar los neutrófilos, lo que resulta en una mayor retención de neutrófilos y daño tisular durante la infección por influenza. (4,13)

Las células T citotóxicas CD8⁺ son importantes para facilitar la eliminación de patógenos mediante la destrucción selectiva de células infectadas. Sin embargo, hay una reducción en el número y repertorio de células CD8⁺ con el envejecimiento. Además, hay una reducción del repertorio de células T $\alpha\beta$ CD8⁺ convencionales específicas de la influenza con una gran expansión clonal aleatoria y un uso reducido de los clonotipos públicos. Además, los pacientes de edad avanzada con COVID-19 (>80 años de edad) muestran células T disminuidas con perfiles citotóxicos. (14,15)



- **Cambios en la inmunidad adquirida**

La inmunidad adquirida atenuada se asocia principalmente con una disminución de la producción de células T, una característica notable de la inmunosenescencia.(16) Sin embargo, la característica más importante de las células senescentes es la adquisición del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que permite a estas células secretar cantidades significativas de citoquinas proinflamatorias (incluidas interleucinas [IL-6, IL-1 β , IL-8], factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] y otros).

La acumulación de células senescentes o asociadas a senescentes ocurre con la edad avanzada también entre las células inmunes innatas, incluidos monocitos/macrófagos y células dendríticas. También hay una reducción en el número de células B vírgenes y un aumento de células B de memoria con la edad. Para una generación adecuada de anticuerpos, se requiere la ayuda de las células T foliculares auxiliares (Tfh). Con la edad, el aumento sistémico de IL-10 de las células Tfh limita la respuesta a la vacunación y la producción de anticuerpos. La IL-6 y la IL-21 son necesarias para el mantenimiento de las células Tfh productoras de IL-10, lo que sugiere que los factores SASP como la IL-6 producida por las células senescentes que se acumulan con la edad podrían estar implicados en la modulación de las células Tfh. (17)

La acumulación de estos macrófagos senescentes, que al mismo tiempo disminuyen su producción de IL-10 antiinflamatoria, puede deberse a la influencia del entorno y las señales del tejido envejecido, así como a cambios intrínsecos en la propia población de macrófagos, que se describieron recientemente como “macrófago”. Los macrófagos envejecidos muestran una mayor expresión del inhibidor de ciclina p16INK4a, así como de beta-galactosidasa asociada a senescencia (SA- β -Gal); sin embargo, aparentemente no pierden por completo sus capacidades proliferativas.(18)

Muchos de estos cambios dependen de la señalización constitutiva a través de mTOR (objetivo mecanicista de la rapamicina), que promueve la síntesis de proteínas y un aumento de la biomasa con la hipertrofia resultante;



Las células senescentes también son resistentes a la apoptosis. A demás cambios locales en la metilación del ADN y reordenamientos globales de la cromatina lo que conduce a patrones de expresión genética alterados y a la secreción de una panoplia de quimiocinas, citocinas y enzimas remodeladoras de tejidos. Se cree que este secretoma, denominado 'fenotipo secretor asociado a la senescencia' o SASP, ha evolucionado para enviar señales al sistema inmunitario para su eliminación por subtipos de células inmunitarias, incluidas las células NK, los macrófagos y las células T. En un contexto fisiológico, la senescencia juega un papel importante en la remodelación de los tejidos durante el desarrollo, la regeneración y la cicatrización de heridas, además de desempeñar un importante papel supresor de tumores. (5)

Inmunosenescencia y enfermedades respiratorias

Como consecuencia de la degeneración muscular asociada a la edad, la fuerza de los músculos respiratorios se ve afectada, lo que provoca dificultades para respirar y reducción de la fuerza de la tos. La incapacidad de expulsar adecuadamente aire, líquidos y partículas de las vías respiratorias es particularmente perjudicial durante infecciones y enfermedades. (19) Esto se ve agravado por la capacidad reducida de los cilios que recubren las vías respiratorias superiores e inferiores para trabajar eficientemente para mover partículas extrañas y moco hacia arriba y fuera de las vías respiratorias.

Estructuralmente, hay un aumento en el tamaño promedio de los alvéolos y una disminución en su elasticidad, lo que afecta la eficiencia del intercambio de aire y la susceptibilidad al daño alveolar durante las infecciones. (20) Los cambios en la red de fibras de colágeno provocan la dilatación del conducto alveolar y el agrandamiento de los espacios aéreos alveolares, lo que contribuye a una disminución de la tensión superficial alveolar y la distensibilidad pulmonar.(21) Además de los cambios estructurales, con la edad se producen cambios en la función intrínseca de los músculos. La función muscular general del cuerpo disminuye un 2 % anualmente a medida que envejecemos. El envejecimiento se asocia con una reducción de la fuerza de los músculos respiratorios inspiratorios y espiratorios.11 La disminución de los músculos



respiratorios puede conducir a una incapacidad para ventilar ante demandas crecientes, como se observa en las enfermedades respiratorias. (19)

El principal problema de los pulmones que envejecen es la ineficaz reparación y remodelación de los tejidos, que normalmente están orquestadas por células epiteliales, fibroblastos, células inmunitarias y células progenitoras, todas las cuales sufren cambios funcionales relacionados con la edad. En un pulmón envejecido, las células epiteliales alveolares tipo 2 (AEC2) pierden su potencial regenerativo. Como células progenitoras, la pérdida de AEC2 conduce a una disminución en el número de células epiteliales alveolares tipo 1 (AEC1). Estos cambios en el ambiente alveolar favorecen la proliferación de fibroblastos y la remodelación posterior conduce a la expansión de las vías respiratorias. (21)

Neumonía

La neumonía es una infección respiratoria aguda común que afecta los alvéolos y el árbol bronquial distal de los pulmones excluyendo la condición de bronquiolitis.(22) La enfermedad se divide en términos generales en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o neumonía adquirida en el hospital (NAH, que incluye la neumonía asociada a la ventilación (NAV). La neumonía por aspiración representa entre 5 y 15% de todos los casos de NAC; sin embargo, se desconoce su prevalencia entre pacientes con NAC. La falta de criterios diagnósticos sólidos para la neumonía por aspiración puede explicar por qué aún se desconoce la verdadera carga de este tipo de neumonía. (23)

- **Clasificación**

Históricamente, se clasificó como extrahospitalaria o adquirida en la comunidad (NAC), adquirida en el hospital (NAH) o relacionada con un ventilador (NAV). Recién se introdujo una cuarta categoría: la neumonía asociada con los cuidados para la salud (NACS); esta categoría estaba destinada a abarcar aquellos casos de NAC que fueron causados por patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR) por lo general asociados con NAH. Sin embargo, no predice confiabilidad la infección por patógenos resistentes y se ha asociado con incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro, en particular los



utilizados para el tratamiento del estafilococo resistente a meticilina (SARM) y betalactámicos con actividad contra Pseudomonas.(24)

- **Epidemiología**

La incidencia mundial estimada de neumonía adquirida en la comunidad varía entre 1,5 y 14 casos por 1000 personas-año y se ve afectada por la geografía, la estación y las características de la población. En Estados Unidos, la incidencia anual es de 24,8 casos por cada 10.000 adultos, con tasas más altas a medida que aumenta la edad. La neumonía es la octava causa de muerte y la primera entre las causas infecciosas de muerte. La tasa de mortalidad llega al 23% para los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por neumonía grave.(23,25)

En México, durante el periodo 2010 a 2019 se registraron un total de 1,485,290 casos de neumonías y bronconeumonías, siendo los grupos más afectados los menores de cinco años y adultos de 65 y más años, los cuales concentran el 58.5% de los casos. Durante el mismo periodo se observa un decremento en el número de casos y tasa de incidencia al pasar de 156,636 casos y tasa de incidencia de 144.5 casos por cada 100 mil habitantes, a 132,982 y 105.6, respectivamente. En el 2019 los estados mayormente afectados fueron Jalisco con tasa de 237.03 casos por 100 mil habitantes, seguido por Sonora con 228.88, Chihuahua con 205.77, Zacatecas con 203.0 y Baja California con 183.5.(26)

- **Etiología**

La prevalencia de los diferentes microorganismos causantes de neumonía varía según los pacientes estén hospitalizados o no, pero también según la edad, los criterios diagnósticos utilizados, las pruebas empleadas, el índice de gravedad de la NAC, o la presencia de diferentes comorbilidades. En todos los casos, y en la práctica totalidad de los países, el más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

En muchos estudios de pacientes con NAC, las bacterias han sido los organismos más comúnmente detectados. La incidencia real de estas infecciones es incierta debido a la dificultad para distinguir los organismos



colonizadores de los patógenos. *S. pneumoniae* es la causa bacteriana más comúnmente detectada en la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, esto ha ido decreciendo de forma significativa debido a la vacuna antineumocócica.(27)

Los patógenos bacterianos comunes se pueden clasificar como:

- Agentes gram positivos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A y otros estreptococos.
- Agentes gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Enterobacteriaceae*.
- Agentes atípicos como *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*.

Entre los virus, el rinovirus, la influenza, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y otros virus respiratorios (parainfluenza, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus humano, etc.) se han detectado cada vez más como patógenos basados en métodos de detección molecular. A nivel mundial, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* siguen siendo las principales causas de neumonía bacteriana aguda.(25)

- **Fisiopatología**

Patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos típicamente ingresan al tracto respiratorio inferior a través de la aspiración de secreciones orofaríngeas.(23) La microaspiración puede ocurrir de forma regular, incluso en individuos sanos y particularmente durante el sueño, pero la progresión a neumonía es rara. El éxito de la transmisión depende de muchas variables, incluidas las condiciones ambientales, la reunión de personas y los factores del huésped, como la distribución de los receptores de reconocimiento de patrones en las células epiteliales de las vías respiratorias.(23) La progresión depende en gran medida del inóculo de bacterias patógenas, el volumen de aspirado, la frecuencia de la aspiración y la virulencia de las bacterias aspiradas en relación con el sistema inmunológico del huésped. La colonización de la orofaringe con organismos virulentos se ve afectada por



comorbilidades como desnutrición crónica, alcoholismo y diabetes. Estas comorbilidades provocan defectos en la respuesta inmunitaria del huésped, como deficiencias de inmunoglobulinas locales, complemento y fibronectinas salivales, que impiden la unión de las bacterias a la superficie.(28)

Es de destacar que ha quedado claro que los pulmones sanos no son estériles; en cambio, albergan una microbiota única que incluye ~100 taxones diferentes. Los principales géneros en las vías respiratorias inferiores sanas son *Prevotella*, *Streptococo*, *Veillonella*, *Fusobacteria* y *Hemófilo*. Se ha sugerido que la patogénesis de la neumonía incluye un cambio en la microbiota pulmonar, desde un estado fisiológico y homeostático hasta disbiosis, en asociación con una baja diversidad microbiana y una alta carga microbiana, y con las respuestas inmunes correspondientes.(23)

Varias células inmunes innatas residen en vías respiratorias inactivas para proporcionar la siguiente línea de defensa contra los patógenos. Las células epiteliales del pulmón pueden activarse a través de una variedad de receptores que reconocen no sólo los patógenos sino también las moléculas derivadas del huésped, incluidos los patrones moleculares asociados al daño (liberados tras una lesión celular) y las citocinas. Muchos receptores de reconocimiento de patrones (por ejemplo, receptores tipo peaje) inducen entonces el factor nuclear κ B, que es un importante impulsor de la inmunidad protectora en el epitelio.

En los alvéolos, las proteínas surfactantes SP-A y SP-D producidas por las células epiteliales de tipo II pueden inhibir directamente los microbios. Recientemente, se identificaron receptores de sabor amargo (T2R) y receptores de sabor dulce (T1R) acoplados a proteína G en células epiteliales respiratorias; Las moléculas bacterianas sensibles al quórum pueden activar receptores del sabor amargo, mientras que los azúcares pueden activar receptores dulces, y estas interacciones pueden modificar los mecanismos de defensa del huésped. La IL-17 y la IL-22 median la protección durante la neumonía en gran medida a través de la activación de las células epiteliales. La IL-17 estimula el epitelio para que secrete proteínas antimicrobianas y quimiocinas CXC que desencadenan el reclutamiento de neutrófilos. Las propiedades protectoras de la IL-22 están



relacionadas con su función de estimulación de la proliferación de células epiteliales, que es indispensable para la reparación después de una lesión.(23)

Una vez desencadenado, los mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adaptativa pueden ayudar a contener algunos posibles patógenos y prevenir el desarrollo de neumonía. Sin embargo, en casos de inflamación continua (en especial si el asa de retroalimentación positiva se mantiene), el proceso puede continuar hacia un síndrome de neumonía evidente. Los mediadores inflamatorios como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral ocasionan fiebre y las quimiocinas como la IL-8 y el factor estimulador de las colonias de granulocitos incrementan el número de neutrófilos locales. Los mediadores liberados por macrófagos y neutrófilos pueden crear una fuga capilar alveolar lo que afecta la oxigenación, favorece la hipoxemia y la aparición de infiltrados radiográficos.(24)

- **Cuadro clínico**

Los signos y síntomas clínicamente más evidentes de esta patología, tanto sistémica como respiratoria, se deben principalmente a la respuesta inflamatoria e inmunológica del organismo.(29) Hay ligeras diferencias en los síntomas en el momento de la presentación entre los típicos y neumonía atípica. Las manifestaciones clínicas incluyen hallazgos debidos a daño al pulmón y al tejido relacionado.(30)

Los hallazgos importantes en la historia incluyen: fiebre, hipotermia taquicardia, escalofríos y sudores, tos con esputo productivo/no productivo o teñido de sangre, dolor torácico pleurítico, falta de aire, dolores de cabeza, fatiga y mialgia. A la exploración física, matidez a la percusión, egofonía, soplos, estertores y frote pleural.(31) La producción de esputo tiende a ser la más importante. manifestación pulmonar en la neumonía típica. Es imperativo mantener un alto nivel de sospecha en pacientes inmunocomprometidos o de edad avanzada y en hogares de ancianos, porque con frecuencia muestran menos síntomas evidentes de neumonía en comparación con la población general.(32)



- **Diagnóstico**

No es posible realizar un diagnóstico confiable de NAC por *Mycoplasma pneumoniae* basándose únicamente en los signos y síntomas clínicos. Se debe realizar una radiografía de tórax a todo paciente con datos sugestivos de neumonía o de contar con el recurso, un ultrasonido, si se requiere de certeza diagnóstica en el manejo de un paciente con sospecha de neumonía. Se debe sospechar neumonía en todo paciente que presente fiebre, taquicardia, disminución de sonidos respiratorios, sensación de falta de aire y crepitaciones a la auscultación. (27)

Se recomienda utilizar la medición de procalcitonina y proteína C reactiva para predecir desenlaces y como apoyo en la selección de tratamiento en pacientes con NAC. (33) Las pruebas del biomarcador inflamatorio procalcitonina pueden complementar el juicio clínico con respecto al diagnóstico y la evolución de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, ya que la síntesis de procalcitonina es desencadenada por citoquinas específicas en respuesta a las bacterias. Aunque el nivel de procalcitonina suele estar elevado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, es bajo en la neumonía viral adquirida en la comunidad. Los niveles de procalcitonina disminuyen rápidamente con la resolución de la infección bacteriana, una respuesta que puede informar la decisión de suspender el tratamiento con antimicrobianos. (34)

No se recomienda realizar estudios microbiológicos de rutina en pacientes con NAC de baja severidad. En pacientes con riesgo moderado o alto se recomiendan cultivos de esputo y sanguíneos y se deben considerar pruebas de antígeno para legionella. (35) La recolección rutinaria de hemocultivos no debe recomendarse en la neumonía grave adquirida en la comunidad o en la neumonía asociada a la atención médica, y que las recomendaciones actuales de las guías Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS). Se debe revisar la toma de hemocultivos de rutina en la neumonía adquirida en la comunidad con al menos un factor de riesgo. El índice de confirmación es decepcionantemente bajo, solo 5% a 14% de pacientes hospitalizados por NAC son positivos y el patógeno aislado con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*. (24,36)



El cultivo de esputo es la prueba más común que se debe realizar cuando el paciente tiene neumonía. Se utiliza para identificar las bacterias u hongos que causan la infección de las vías respiratorias o los pulmones. La baciloscopia de esputo es el paso inicial que se realiza en el análisis de esputo en el laboratorio. Se trata de una técnica rápida y económica, precisamente, en entornos de recursos limitados. La tinción de Gram se utiliza para diferenciar las bacterias en dos grandes grupos (microorganismos grampositivos y gramnegativos). La tinción de Gram es la primera técnica de tinción que se realiza en la identificación bacteriana preliminar, la cual ayuda a determinar si existe una cantidad adecuada de patógenos en el cultivo y realizar un diagnóstico definitivo. (37)

Existen varios sistemas de puntuación para identificar a los pacientes apropiados para la atención ambulatoria versus hospitalaria, para pronosticar el riesgo de muerte y potencialmente ayudar en la decisión de iniciar antibióticos. Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS) sugieren que los criterios o puntajes objetivos siempre deben complementarse con el criterio del médico y factores que incluyen la capacidad de tomar medicamentos y acceder a recursos de apoyo. (35,38)

- **Pronóstico**

La elección de un tratamiento antibiótico inadecuado, que está directamente relacionado con la existencia de MDRO, es probablemente el factor pronóstico más relevante y, aún más importante, potencialmente modificable. De hecho, la probabilidad de muerte en caso de un tratamiento inadecuado aumenta sustancialmente la mortalidad en pacientes con infecciones graves. Para evaluar correctamente el resto de factores pronósticos es necesario centrar el análisis en aquellos pacientes que reciben un tratamiento empírico adecuado. Es indispensable elegir entre dos posibles escenarios clínicos; considerar qué factores, relacionados con el paciente y con la enfermedad, se asocian con un peor resultado final o realizar un análisis más dinámico e intentar dilucidar qué evolución clínica se asocia con una mala respuesta al tratamiento y, en consecuencia, un peor resultado final. Siguiendo la primera opción, la edad



avanzada, la existencia de una enfermedad hematológica maligna o el inicio clínico en forma de shock séptico o insuficiencia respiratoria aguda grave se asociarán con una mayor mortalidad, pero no hay mucha aplicación clínica de esta asociación. De la misma manera ocurre con aspectos analíticos como la linfopenia inicial. (39)

El índice de gravedad de la neumonía (PSI) o puntuación PORT es una regla de predicción clínica que los médicos pueden utilizar para calcular la probabilidad de morbilidad y mortalidad entre pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.(40) El propósito de esta es clasificar la gravedad de la neumonía de un paciente para determinar la cantidad de recursos que se asignarán para la atención. Más comúnmente, el sistema de puntuación PSI se ha utilizado para decidir si los pacientes con neumonía pueden ser tratados como pacientes ambulatorios o como pacientes hospitalizados.(41)

El CURB-65 es una puntuación de gravedad de la NAC, que comprende 5 variables y atribuye 1 punto a cada ítem: confusión de nueva aparición; urea >7 mmol/L; frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto, presión arterial sistólica <90 mmHg y/o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg; y edad ≥ 65 años. Ha sido ampliamente validado para predecir la mortalidad a 30 días en NAC3 y divide a los pacientes en 3 grupos: puntuación 0-1: riesgo bajo de mortalidad a 30 días (0,7-3,2%); puntuación 2: riesgo intermedio (13%) y puntuación 3-5: alto riesgo de mortalidad a 30 días (17-57%). Las directrices de la Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society y la British Thoracic Society sugieren que los pacientes con puntuaciones CURB-65 de 0 a 1 tienen un riesgo bajo de muerte y, por lo tanto, pueden ser tratados de forma ambulatoria.(42)

- **Tratamiento**

La NAC puede estar causada por múltiples microorganismos, lo que supone iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro capaz de abarcar la mayoría de los gérmenes patógenos. Una vez iniciada la pauta antibiótica empírica, ésta puede modificarse cuando un microorganismo específico sea aislado.(43) El tratamiento de la neumonía incluye el uso de antibióticos, reposo, fluidos, el manejo de complicaciones y cuidados profesionales en casa. El



oxígeno suplementario es indispensable para mejorar la saturación de oxígeno en los gases en la sangre arterial.(27)

Las opciones de tratamiento para pacientes ambulatorios sin comorbilidades o factores de riesgo para patógenos resistentes a los medicamentos son amoxicilina o doxiciclina. La monoterapia con macrólidos (azitromicina o claritromicina) para pacientes ambulatorios con NAC también es una opción, pero sólo en áreas con resistencia neumocócica a los macrólidos inferior al 25%.(44,45) Se ha demostrado que la terapia combinada con un macrólido parecía tener un beneficio modesto en la mortalidad, especialmente en pacientes con SCAP bacteriémicos con *S. pneumoniae*, probablemente debido a su capacidad para tener efectos inmunomoduladores.(45)

Regímenes antibióticos recomendados para NAC en pacientes ambulatorios con comorbilidades (enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática o renal crónica; diabetes; alcoholismo; malignidad; o asplenia) incluyen un β -lactámico (amoxicilina-clavulanato o cefalosporina) más un macrólido, un β -lactámico más doxiciclina, o monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria, generalmente durante 5 a 7 días.

Para adultos hospitalizados con NAC no grave y sin factores de riesgo de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) o *Pseudomonas aeruginosa*, los regímenes empíricos recomendados son β -lactámico más acrolido, monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria o, con contraindicaciones. tanto a los macrólidos como a las fluoroquinolonas, una combinación de un β -lactámico y doxiciclina.

Para adultos hospitalizados con NAC grave sin factores de riesgo de MRSA o *P. aeruginosa*, los regímenes empíricos recomendados son un β -lactámico más un macrólido o un β -lactámico más una fluoroquinolona respiratoria. Se deben realizar pruebas de influenza con un ensayo molecular rápido cuando la influenza está circulando en la comunidad; aquellos que dan positivo en la prueba de influenza deben recibir terapia antiviral independientemente de la duración de los síntomas.



MARCO CONCEPTUAL

La neumonía grave puede provocar secuelas y un proceso de envejecimiento acelerado incluso después de que la persona se haya recuperado. Sin embargo, el mecanismo de subrayado no está muy claro. Se necesita más investigación para comprender completamente los efectos a largo plazo de la neumonía grave. En este estudio, encontramos que los ratones recuperados de una neumonía grave mostraban inmunosenescencia pulmonar, que se caracterizaba por un equilibrio sesgado de la memoria ingenua de los linfocitos T en el pulmón. La reducción de células T vírgenes se asocia con la disminución de la respuesta inmune al cáncer o nuevos antígenos externos, que es uno de los cambios clave que ocurre con la edad. Nuestros resultados también indican el vínculo entre la neumonía grave y el proceso de envejecimiento, que está mediado por la alteración de la homeostasis de las células T en los pulmones después de la neumonía.(46)

En una revisión de la literatura por parte de Krone et al. Se discutió la posible sub detección de la colonización neumocócica en personas mayores y sugirieron cambios en los métodos de vigilancia actuales para mejorar la comprensión de la relación entre colonización y enfermedad. En ese momento, se había realizado vigilancia en miles de adultos y, en ocasiones, el muestreo continuó durante hasta tres años, lo que dio como resultado el consenso general de que entre el 45% y el 60% de todos los adultos (incluidos los ancianos) son portadores de *S. pneumoniae* en un momento dado, pero esa prevalencia de período era una medida más precisa que la prevalencia puntual.(47)

Yanagi et al discutieron los impactos de la senescencia celular en la neumonía de edad avanzada. La senescencia celular juega un papel fundamental en la reparación y renovación de tejidos, el desarrollo embrionario normal y los efectos antitumorales. Sin embargo, la senescencia celular persistente y el exceso de SASP inducen la alteración de los microambientes del tejido normal y una inflamación crónica de bajo grado que resulta en una mayor susceptibilidad a la infección en los ancianos. Por lo tanto, para las poblaciones de edad avanzada, la terapia antisenescente puede ayudar a eliminar las células



senescentes y posteriormente mejorar la resistencia contra el ataque de patógenos. La terapia antisenescente también podría prevenir el desarrollo de enfermedades pulmonares relacionadas con la senescencia, como la EPOC y la FPI.(48)

En un artículo de revisión se identificaron los factores de riesgo y los patógenos que normalmente provocan infecciones respiratorias en los ancianos y se revisarán los enfoques actuales para el tratamiento y la prevención de las infecciones respiratorias en la población de edad avanzada. Una disminución en las respuestas funcionales de los componentes innatos y adaptativos del sistema inmunológico puede aumentar la susceptibilidad a la infección del tracto respiratorio inferior en los ancianos, y tales cambios pueden aumentar la probabilidad de una respuesta disfuncional a un desafío infeccioso o predisponer al huésped anciano a la reactivación del sistema inmunológico.

Las exposiciones crónicas, especialmente la inhalación del humo del tabaco, predisponen a los individuos susceptibles al desarrollo de la EPOC, y la patogénesis de la EPOC tiene muchas características en común con los cambios inflamatorios y estructurales que caracterizan al pulmón senescente.(49)

Este artículo revisó la comprensión actual de la fisiopatología inmune de los pacientes de edad avanzada con asma. El asma afectada por estímulos multifactoriales conduce a la progresión de su compleja respuesta inmune a lo largo de la vida. Actualmente, ha surgido evidencia de alteración del sistema inmunológico en todos los grupos de edad, y el envejecimiento sirve como un modificador fundamental del sistema inmunológico en pacientes ancianos con asma.

Dado que los pacientes de edad avanzada con asma probablemente se componen de tres subclases clínicas basadas en la edad de inicio del asma y la duración de la enfermedad, incluido el asma de larga duración, el asma de aparición tardía y el asma recurrente que remite en la infancia, la complejidad de su inflamación puede tener diferentes presentaciones dependiendo del nivel de inmunosenescencia en la edad de inicio. La inflamación única en combinación



con la inmunidad tipo 2 y no tipo 2 da como resultado una condición compuesta en pacientes ancianos con asma y explica la dificultad de su tratamiento. Dado que es fundamental mejorar las consecuencias del asma en pacientes mayores, se necesita un tratamiento más personalizado.(50)

JUSTIFICACIÓN

La neumonía es una infección pulmonar que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente entre la población anciana. En el contexto de la población mexicana la incidencia es de 3.26%. Esta situación es preocupante, dado que este grupo etario presenta mayores tasas de complicaciones y mortalidad asociadas a esta enfermedad.

La inmunosenescencia, un proceso complejo de deterioro gradual del sistema inmunológico relacionado con el envejecimiento, es un factor determinante en la susceptibilidad y gravedad de las infecciones en personas mayores. La inmunosenescencia se caracteriza por cambios tanto cuantitativos como cualitativos en algunas de las células del sistema inmunológico, que resultan en una respuesta inmune menos efectiva. Estos cambios pueden incluir la disminución en la producción de células T nuevas, la acumulación de células T de memoria disfuncionales, y la reducción de la capacidad fagocítica de los macrófagos, entre otros.

La presente investigación tiene como objetivo explorar y establecer la relación entre la disminución de algunas de las células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos, linfocitos) y la incidencia de la neumonía bacteriana en los pacientes del Hospital Central del Estado de Chihuahua. La importancia de este estudio radica en la necesidad de comprender mejor los mecanismos subyacentes que predisponen a los ancianos a infecciones respiratorias severas. Al identificar los factores inmunológicos específicos asociados con un mayor riesgo de neumonía, se pueden desarrollar estrategias más efectivas para la prevención y tratamiento de esta enfermedad en la población anciana.



Además, este estudio busca contribuir al cuerpo de conocimiento existente sobre algunos aspectos de la inmunosenescencia y sus implicaciones clínicas, lo cual puede tener repercusiones significativas en la práctica médica y en la formulación de políticas de salud pública. La identificación de marcadores inmunológicos específicos podría llevar al desarrollo de intervenciones personalizadas y a la implementación de programas de vacunación y manejo de infecciones adaptados a las necesidades de los ancianos, mejorando así su calidad de vida y reduciendo la carga sobre el sistema de salud.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) y el desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes geriátricos?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existe relación entre la presencia de disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) por valores de laboratorio y el desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes geriátricos del Hospital Central del Estado

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Si existe relación entre la presencia de disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) por valores de laboratorio y el desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes geriátricos del Hospital Central del Estado



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar la relación entre la neumonía bacteriana y la disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) en pacientes hospitalizados en el Hospital Central del Estado, con el fin de comprender mejor los mecanismos subyacentes y proporcionar información relevante para su identificación, diagnóstico y tratamiento de la neumonía bacteriana en este contexto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar algunos aspectos de la función inmune (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) en pacientes hospitalizados diagnosticados con neumonía bacteriana, mediante análisis de valores de laboratorio.
- Determinar la prevalencia de disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) en la población de pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana del Hospital Central del Estado
- Identificar los factores de riesgo asociados con la disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) que puedan influir en la susceptibilidad de los pacientes a desarrollar neumonía bacteriana durante su estancia hospitalaria.
- Analizar los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con neumonía bacteriana y disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) en comparación con aquellos sin este fenómeno, mediante la revisión de historias clínicas y registros hospitalarios.
- Proponer recomendaciones para la prevención, detección temprana y manejo de la neumonía bacteriana en pacientes con disminución de algunas células del sistema inmunológico (leucocitos, neutrófilos y linfocitos) con el objetivo de mejorar la atención y reducir la carga de esta enfermedad en el Hospital Central del Estado.



MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional descriptivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Está constituido por pacientes a cargo del servicio de Geriatría del Hospital Central del Estado

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Central del Estado de Chihuahua

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes geriátricos de sexo indistinto con edad comprendida mayor a 70 años ingresados en el Hospital Central del Estado de Chihuahua, valorados por el servicio de Geriatría en el periodo comprendido entre el 03 de marzo de 2023 a 30 junio de 2024

CRITERIOS DE SELECCIÓN

○ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmatorio de neumonía bacteriana durante su estancia hospitalaria.
- Expedientes de pacientes con edad mayor a 70 años.
- Expedientes de pacientes con disponibilidad de datos clínicos y de laboratorio completos para valoración de función inmunológica.
- Expedientes de pacientes de sexo indistinto.
- Expedientes de pacientes de cualquier raza, etnia o cultura.



○ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes menores de 69 años.
- Expedientes de pacientes con neumonía de etiología no bacteriana.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias congénitas.
- Expedientes de pacientes que se nieguen a participar en el estudio o no proporcionen consentimiento.
- Expedientes de pacientes con historial de trasplante de órganos o terapia inmunosupresora reciente.

○ **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Expedientes de pacientes que no cuenten con expediente completo
- Expedientes de pacientes cuyo diagnóstico de neumonía no pueda ser confirmado de manera adecuada mediante criterios clínicos y radiológicos.
- Expedientes de pacientes que presenten estado inmunitario alterado ya sea enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias secundarias (VIH, SIDA, etc.).
- Expedientes de pacientes que desarrollen un desenlace fatal por otra causa, durante el período de estudio antes de completar el tratamiento y el seguimiento clínico.
- Expedientes de pacientes que sean dados de alta hospitalaria antes de completar el período de seguimiento programado.

TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo de muestra se realizó empleando el programa Epi Info versión 7.2.6.0 con una incidencia del 3.26% estableciendo un margen de error del 5%, estimándose que se requieren 39 pacientes para la validez estadística del presente estudio



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

○ VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Desarrollo de neumonía bacteriana	Diagnóstico clínico confirmado de neumonía bacteriana en pacientes del hospital.	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de neumonía bacteriana

○ VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Cuantificación de leucocitos.	Número de leucocitos por microlitro de sangre, medido a través de un hemograma completo.	Cuantitativa	Ordinal	Conteo de leucocitos (categorías: bajo, normal, alto)



○ **TERCERAS VARIABLES**

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Síndrome de falla para la recuperación	Condición multifactorial que afecta a los adultos mayores, caracterizada por una disminución progresiva de la funcionalidad física y mental, y una incapacidad para mantener el bienestar general.	Cualitativa	Nominal	Si, No
Síndrome de fragilidad	Estado clínico en el cual un paciente anciano presenta al menos tres de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria (mayor al 5% del peso corporal en el último año), debilidad muscular (medida por la fuerza de agarre), agotamiento (auto-reportado), lentitud en la marcha, y baja actividad física.	Cualitativa	Ordinal	Si, No
Estado funcional	Capacidad para realizar actividades de la vida	Cualitativa	Ordinal	Niveles de independencia



	diaria sin ayuda (medido por escalas específicas)			(e.g., independiente, parcialmente dependiente, dependiente)
Cuantificación neutrófilos	Conteo numérico de neutrófilos en sangre	Cuantitativa	Ordinal	Conteo de neutrófilos (categorías: bajo, normal, alto)
Edad	Años cumplidos del paciente en el momento del diagnóstico o ingreso al estudio.	Cuantitativa	Ordinal	Grupos etarios (e.g., 65-74, 75-84, 85+)
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa	Nominal	Masculino, Femenino

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Mediante la autorización por parte de autoridades del Hospital Central del Estado de Chihuahua se inició la recolección de datos de pacientes que cumplieran los criterios establecidos el mes de Julio de forma inicial con intención de conformar la población de estudio. Esto va a ser realizado mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes atendidos por parte del servicio de geriatría, para posteriormente capturar datos tales como comorbilidades, estudios de laboratorio, tratamientos establecidos y procedimientos realizados, debido a que se considera que estos pueden impactar de forma positiva o negativa en el desarrollo de neumonía bacteriana. Posteriormente se codifica la información recabada en un documento de Google Sheets. Tras culminar la recolección de datos, se procederá a seleccionar a aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos.



Mediante el software IBM SPSS versión 27, se realizará un análisis descriptivo de las variables recolectadas y de las características de la muestra, como la media, la desviación estándar y la distribución de las variables de interés, para el desarrollo de una neumonía bacteriana y su relación con valores de laboratorio. Se realizaron pruebas de comparación de medias, como la prueba t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, para evaluar si hay diferencias significativas en el conteo de leucocitos con la aparición de neumonía bacteriana en los pacientes.

FINANCIAMIENTO

RECURSOS

Colaboradores	Función
Dra. Angélica Núñez Garza	Residente de cuarto año de geriatría
Dr. Yuri Guzmán Lara	Médico Adscrito de Geriatría
Dr. José Ignacio Méndez Aguirre	Médico Adscrito de Geriatría

Materiales	Costo
Sueldo mensual de médico residente de Geriatría	\$20,000 MXN
Laptop	\$25,000 MXN
Microsoft Excel	\$2,000 MXN
Impresora	\$3,000 MXN
Papelería	\$1,000 MXN
Software SPSS	\$6,000 MXN



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2024								
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Inicio del anteproyecto									
1ra revisión									
Corrección final									
Entrega al comité de investigación									
Inicio del estudio									
Recolección de datos									
Análisis de datos									
Resultados preliminares									
Conclusiones y recomendaciones									
Informe final									
Presentación en de la tesis									

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio actual se apegó a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de la salud. Se tomará en cuenta lo establecido por el Título Segundo, Capítulo I, artículos 13,14 fracción I, se ajustó a los principios éticos y científicos que lo justifiquen.



Fracción V, contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, el cual es firmado al momento de ingreso del hospital.

Fracción VI, deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano,

Fracción VII y VIII, el estudio contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación, y se efectuará cuando se tenga la autorización de la institución de atención a la salud, en el Hospital Central Estatal de Chihuahua.

El estudio se considera una investigación sin riesgo, debido a que implica la investigación documental retrospectiva, mediante la revisión de expedientes clínicos, y no realiza una intervención o modificación intencionada en los individuos que participan en el estudio, de acuerdo con el artículo II, fracción I.

Para que el consentimiento informado fuera considerado existente, el sujeto de investigación recibió una explicación clara y completa, de tal forma que pudiera comprenderla al momento de su ingreso al hospital (Anexo B), según el artículo 21, en sus fracciones I; II; III; IV; V; VI; VII; VIII y X.

RESULTADOS

En el estudio se observó una muestra total de 156 pacientes de los cuales 40 de los pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana.

Presencia de neumonía	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
Si	40	25.6
No	116	74.4

Tabla 1. Frecuencia absoluta y relativa de neumonía

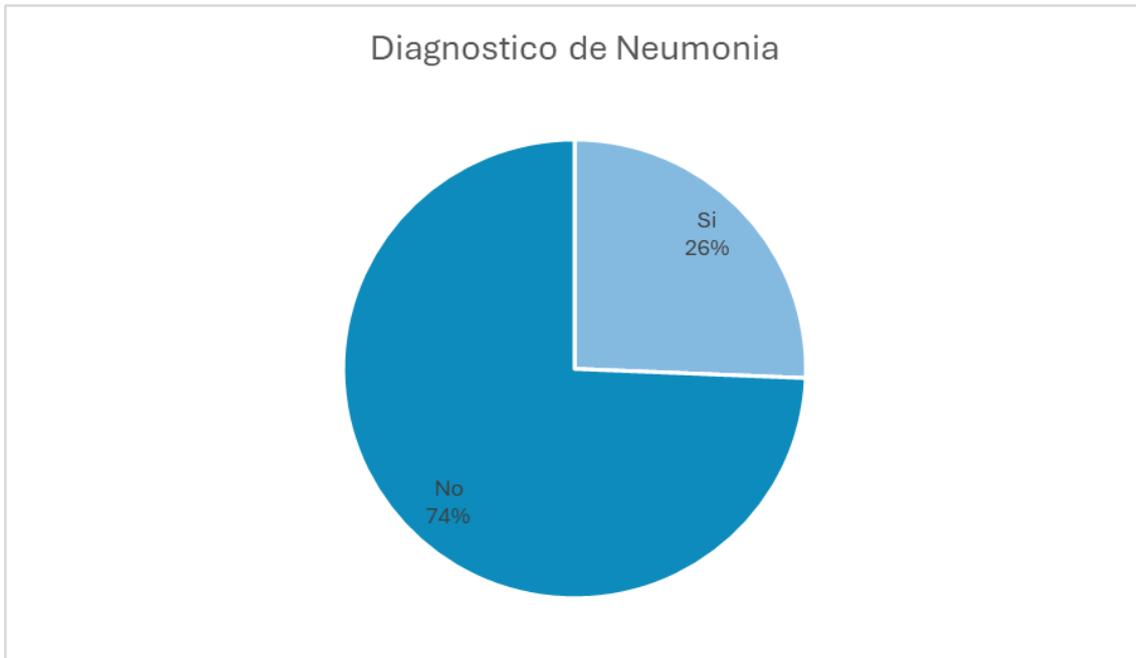


Gráfico 1. Pacientes con diagnóstico de neumonía

De los pacientes que fueron recabados 76 fueron de sexo masculino y 80 pacientes del sexo femenino.

Sexo del paciente	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
Masculino	76	48.7
Femenino	80	51.3

Tabla 2. Tabla de frecuencia por sexo del paciente

La media de edad fue de 81.6 años en el grupo sin neumonía (n=116) y 80.35 años en el grupo con neumonía (n=40), sin diferencias significativas.

Variante	Media	Mediana	Mediana	DE
Edad	81.3	80	81	6.71

Tabla 3. Estadística descriptiva por edades

De igual forma fue realizado un análisis de variables tales como la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica del total de los 156 pacientes analizados.

Comorbilidades	Frecuencia (n=156)	Frecuencia relativa %
Diabetes Mellitus	52	69.1
Hipertensión arterial	96	33.5
EPOC	20	12.8
Fragilidad	96	61.5
IAM	15	9.6
ICC	16	10.3
Arritmias	25	16
EVC	33	21.21
EPOC	20	12.8
Asma	0	0
Nefropatía	6	3.8
Hepatopatía	2	1.3

Distiroidismo	19	12.2
Cáncer	7	4.5
Osteoporosis	27	17.3
COVID	33	21.2

Tabla 4. Frecuencias de comorbilidades

La fragilidad en el adulto mayor se asocia con una disminución general de la reserva física y funcional, lo que afecta negativamente al sistema inmunológico. Con el envejecimiento, se produce una alteración en la función del sistema inmunológico, conocida como inmunosenescencia, que disminuye la capacidad del cuerpo para responder de manera efectiva a infecciones y otras agresiones. Esto los hace más vulnerables a enfermedades infecciosas, y dificulta su recuperación. Se puede apreciar una alta tasa de fragilidad en los pacientes estudiados en la tabla 5.

FRAGILIDAD (número de criterios de Fried)	Frecuencias (n=156)	Frecuencia relativa (%)
0	36	23.1
1	4	2.6
2	6	3.8
3	8	5.1
4	6	3.8
5	96	61.5

Tabla 5. Frecuencia de fragilidad



La fragilidad impacta negativamente en la funcionalidad de los adultos mayores, limitando la capacidad de realizar actividades cotidianas y reduciendo la independencia. La pérdida de funcionalidad puede aumentar el riesgo de enfermedades graves. De igual manera la inmunosenescencia contribuye a la fragilidad, ya que un sistema inmunológico menos eficiente aumenta el riesgo de infecciones graves y enfermedades crónicas, lo que acelera la pérdida de funcionalidad física y metabólica. Estas tres condiciones están interrelacionadas, ya que una afecta a la otra en un ciclo vicioso.

Escala KATZ	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
A	35	28.7
B	16	13.1
C	11	9
D	12	9.8
E	9	7.4
G	39	32

Tabla 6. Frecuencia de pérdida de funcionalidad según escala KATZ en la evaluación de las “Actividades básicas de la vida diaria”.

Leucocitos y neutrófilos son significativamente mayores en el grupo con neumonía ($p < 0.001$), respaldando una respuesta inflamatoria típica de infecciones bacterianas. Aunque los linfocitos absolutos disminuyen levemente ($p = 0.034$), el aumento marcado de neutrófilos segmentados explica la reducción proporcional. Lo que podría deberse a una redistribución celular hacia tejidos infectados, efecto del cortisol endógeno por estrés metabólico o inmunosenescencia.

Variable	Grupo sin Neumonía (m=116)	Grupo con Neumonía (n=40)	Valor p
Leucocitos (x10 ³ /μL)	11.22 ± 6.23	14.21 ± 5.19	<0.001
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	9.21 ± 6.02	12.32 ± 4.93	<0.001
Linfocitos (x10 ³ /μL)	1.30 ± 0.88	1.13 ± 0.68	0.034
% Neutrófilos Seg.	75.99 ± 18.56	85.75 ± 7.13	<0.001

Tabla 7. Comparación de parámetros hematológicos entre grupos (con/sin neumonía)

- Resultados de la prueba U de Mann-Whitney

Variable	Estadístico U	Valor p	Conclusión
Leucocitos	1455	<0.001	Diferencias significativas
Neutrófilos	1877	<0.001	Diferencias significativas
Linfocitos	2049	0.034	Diferencias moderadas

Tabla 8. Prueba de U de Man-Whitney de valores hematológicos.



DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio proporcionan evidencia sólida sobre la compleja relación entre las alteraciones inmunológicas asociadas al envejecimiento y el desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes geriátricos. Los hallazgos demuestran una marcada leucocitosis ($14.21 \pm 5.19 \times 10^3/\mu\text{L}$) acompañada de neutrofilia significativa ($12.32 \pm 4.93 \times 10^3/\mu\text{L}$) en el grupo con neumonía bacteriana, valores considerablemente mayores que en los controles ($p < 0.001$), lo que corrobora lo reportado en estudios recientes con poblaciones geriátricas similares. Sin embargo, estos resultados contrastan con las respuestas atenuadas descritas en pacientes geriátricos frágiles institucionalizados, sugiriendo que nuestra cohorte podría representar un estadio temprano de descompensación inmunológica.

El envejecimiento conlleva un deterioro progresivo de la función inmunitaria que se manifiesta a través de diversos mecanismos fisiopatológicos. La disminución significativa de linfocitos observada en nuestro estudio ($1.13 \text{ vs } 1.30 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0.034$), particularmente cuando se analiza en el contexto de la neutrofilia concomitante, refleja el característico desbalance inmunológico del envejecimiento. Este patrón hematológico coincide con hallazgos previos que asocian ratios elevados de neutrófilos/linfocitos con peores desenlaces clínicos en población geriátrica, sugiriendo que este parámetro podría ser más sensible que el recuento absoluto de linfocitos para la estratificación de riesgo.(15)

Basándose en cómo la edad afecta la homeostasis de los linfocitos T, los grupos especializados de linfocitos T de memoria deterioran la respuesta inmune innata y presentan características similares a las células envejecidas, lo que causa la persistencia de infecciones, desequilibrio microbiano y un aumento de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y la respuesta inflamatoria asociada con el envejecimiento.(50) Aunque las sustancias proinflamatorias que se liberan rápidamente por los grupos de linfocitos T de memoria ayudan en la curación de daños en los tejidos, el ciclo destructivo de la disfunción de los linfocitos T, la inflamación excesiva y la persistencia de estímulos infecciosos favorece el surgimiento de inflamación en personas mayores.(50)



La coexistencia de leucocitosis con linfopenia relativa, presente en el 68% de nuestros casos, apoya el concepto de respuesta inmunológica desregulada en el anciano, caracterizada por una activación excesiva pero ineficaz de la inmunidad innata junto con un fallo en la transición a una respuesta adaptativa adecuada. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas, ya que el patrón observado podría servir como marcador temprano de neumonía bacteriana en pacientes con síntomas atípicos, además de asociarse con mayor estancia hospitalaria y necesidad de cuidados intensivos en nuestros análisis preliminares.

De acuerdo al estudio por parte Santoro en 2021, durante la infección por SARS-CoV-19, se observó una disminución sustancial de los linfocitos T, especialmente en subgrupos con actividad citolítica, como los linfocitos CD8 y $\gamma\delta$. En particular, VD2, un subgrupo de linfocitos T $\gamma\delta$, mostró una disminución general en la periferia con la gravedad de la enfermedad. Estas células pueden reclutar y activar activamente los neutrófilos en el foco de infección o inflamación.(4) Con el envejecimiento, se ha demostrado una reducción del recuento de linfocitos T VD2 en sangre, y la presencia de inflamación podría explicar por qué las personas mayores son más susceptibles a la COVID-19 grave. Debido a limitaciones en el análisis hematológico de nuestro estudio no fue posible recabar la actividad de linfocitos T CD8 y CD4 lo cual podría haber esclarecido si hay una disminución en cuanto a señalización o liberación de citoquinas en lugar de cuantitativa.

Es importante considerar diversos factores que pueden influir en estos resultados, como la alta prevalencia de polifarmacia en nuestra muestra (27.6%) y la presencia de comorbilidades frecuentes en geriatría que modifican la respuesta inflamatoria. Las limitaciones metodológicas, incluyendo el diseño transversal del estudio y la ausencia de datos sobre subpoblaciones linfocitarias específicas, señalan la necesidad de futuras investigaciones longitudinales que evalúen la dinámica de estos parámetros inmunológicos antes y después del proceso infeccioso, así como estudios que incorporen técnicas más sofisticadas como citometría de flujo para una caracterización más precisa de las alteraciones inmunológicas.



CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que las alteraciones inmunohematológicas en la neumonía en pacientes geriátricos presentan características distintivas que reflejan la compleja interacción entre los procesos de inmunosenescencia y la respuesta a la infección. Los hallazgos respaldan la utilidad de parámetros accesibles en la práctica clínica habitual para la evaluación de estos pacientes, al tiempo que destacan la necesidad de desarrollar enfoques personalizados que consideren el estado inmunológico basal con enfoque cualitativo y abran nuevas líneas de investigación sobre estrategias terapéuticas dirigidas a modular la respuesta inmune en esta población particularmente vulnerable.



BIBLIOGRAFÍA

1. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 13 de mayo de 2023;8(1):200.
2. Lee KA, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Front Aging*. 30 de mayo de 2022; 3:900028.
3. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol*. 2 de agosto de 2022; 13:942796.
4. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: ¿age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. noviembre de 2021; 71:101422.
5. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammaging and Immunosenescence during Ageing. *Cells*. 21 de enero de 2022;11(3):359.
6. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RW, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. junio de 2021; 59:9-21.
7. Hou Y, Chen M, Bian Y, Hu Y, Chuan J, Zhong L, et al. Insights into vaccines for elderly individuals: from the impacts of immunosenescence to delivery strategies. *Npj Vaccines*. 10 de abril de 2024;9(1):77.
8. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23 de octubre de 2020;370(6515): eabd4585.
9. Molony RD, Nguyen JT, Kong Y, Montgomery RR, Shaw AC, Iwasaki A. Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes. *Sci Signal*. 12 de diciembre de 2017;10(509): eaan2392.
10. Feng E, Balint E, Poznanski SM, Ashkar AA, Loeb M. Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*. 23 de marzo de 2021;10(3):708.
11. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: ¿How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol*. 25 de septiembre de 2019; 10:2247.
12. Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest*. 1 de diciembre de 2011;121(12):4921-30.
13. Wong CK, Smith CA, Sakamoto K, Kaminski N, Koff JL, Goldstein DR. Aging Impairs Alveolar Macrophage Phagocytosis and Increases Influenza-Induced Mortality in Mice. *J Immunol*. 1 de agosto de 2017;199(3):1060-8.
14. Nguyen THO, Sant S, Bird NL, Grant EJ, Clemens EB, Koutsakos M, et al. Perturbed CD8+ T cell immunity across universal influenza epitopes in the elderly. *J*



- Leukoc Biol. 26 de enero de 2018;103(2):321-39.
15. Westmeier J, Paniskaki K, Karaköse Z, Werner T, Sutter K, Dolff S, et al. Impaired Cytotoxic CD8 + T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients. Palese P, editor. *mBio*. 27 de octubre de 2020;11(5): e02243-20.
 16. Palmer S, Albergante L, Blackburn CC, Newman TJ. Thymic involution and rising disease incidence with age. *Proc Natl Acad Sci*. 20 de febrero de 2018;115(8):1883-8.
 17. Almanan M, Raynor J, Ogunsulire I, Malyskina A, Mukherjee S, Hummel SA, et al. IL-10-producing Tfh cells accumulate with age and link inflammation with age-related immune suppression. *Sci Adv*. 31 de julio de 2020;6(31): eabb0806.
 18. Witkowski JM, Fulop T, Bryl E. Immunosenescence and COVID-19. *Mech Ageing Dev*. junio de 2022; 204:111672.
 19. Kovacs E, Lowery E, Kuhlmann E, Brubaker A. The aging lung. *Clin Interv Aging*. noviembre de 2013;1489.
 20. Xu W, Wong G, Hwang YY, Larbi A. The untwining of immunosenescence and aging. *Semin Immunopathol*. octubre de 2020;42(5):559-72.
 21. Respiratory Infections in the Aging Lung: Implications for Diagnosis, Therapy, and Prevention. *Aging Dis*. 2024;1091-104.
 22. Mackenzie G. The definition and classification of pneumonia. *Pneumonia*. diciembre de 2016;8(1):14, s41479-016-0012-z.
 23. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primer*. 8 de abril de 2021;7(1):25.
 24. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci A, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. 21ª edición. México: McGraw Hill; 2023.
 25. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>
 26. Secretaria de Salud. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS (NEUMONÍAS, INFLUENZA Y COVID-19) 2020-2024 [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706929/PAE_IRA_cF.pdf
 27. CENETEC. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. 2017; Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/234GER.pdf>
 28. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. mayo de 2019;103(3):487-501.
 29. Carlos P, Gomes R, Coelho J, Chaves C, Tuna C, Louro M. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients. *Cureus* [Internet]. 12 de marzo de 2023 [citado 19 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/143651-curb-65-and-long-term-mortality-of-community-acquired-pneumonia-a-retrospective-study-on->



hospitalized-patients

30. H. Ticona J, M. Zacccone V, M. McFarlane I. Community-Acquired Pneumonia: A Focused Review. *Am J Med Case Rep.* 4 de noviembre de 2020;9(1):45-52.
31. D'hyver C, Gutierrez Robledo LM. *Geriatría.* 4ta ed. Ciudad de México; 2019.
32. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Prim Care Clin Off Pract.* septiembre de 2018;45(3):485-503.
33. NICE. Pneumonia in adults: diagnosis and management. 2022; Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1379295/pneumonia-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109868127173.pdf>
34. File TM, Ramirez JA. Community-Acquired Pneumonia. O'Malley PG, editor. *N Engl J Med.* 17 de agosto de 2023;389(7):632-41.
35. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de octubre de 2019;200(7): e45-67.
36. Zhang D, Yang D, Makam AN. Utility of Blood Cultures in Pneumonia. *Am J Med.* octubre de 2019;132(10):1233-8.
37. Shen F, Sergi C. Sputum Analysis. En: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563195/>
38. Sungurlu S, Balk RA. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* marzo de 2024;38(1):35-49.
39. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care.* diciembre de 2020;24(1):383.
40. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 23 de enero de 1997;336(4):243-50.
41. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 1 de octubre de 2010;65(10):878-83.
42. Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, et al. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect.* septiembre de 2020;81(3): e96-8.
43. González Del Castillo J, Julián-Jiménez A, Candel FJ, Servicio de Urgencias. IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Spain. Community-acquired pneumonia: selection of empirical treatment and sequential therapy. SARS-CoV-2 implications. *Rev Esp Quimioter.* 24 de noviembre de 2021;34(6):599-609.
44. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired



- Pneumonia. *JAMA*. 3 de marzo de 2020;323(9):885.
45. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther.* enero de 2021; 217:107663.
 46. Ma Q, Weng C, Yao C, Xu J, Tian B, Wu Y, et al. Severe pneumonia induces immunosenescence of T cells in the lung of mice. *Aging*. 31 de julio de 2023;15(14):7084-97.
 47. Krone CL, Van De Groep K, Trzciński K, Sanders EAM, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host–pathogen interactions. *Lancet Respir Med.* febrero de 2014;2(2):141-53.
 48. Yanagi S, Tsubouchi H, Miura A, Matsuo A, Matsumoto N, Nakazato M. The Impacts of Cellular Senescence in Elderly Pneumonia and in Age-Related Lung Diseases That Increase the Risk of Respiratory Infections. *Int J Mol Sci*. 25 de febrero de 2017;18(3):503.
 49. Meyer K. The Role of Immunity and Inflammation in Lung Senescence and Susceptibility to Infection in the Elderly. *Semin Respir Crit Care Med.* octubre de 2010;31(05):561-74.
 50. Soma T, Nagata M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules*. 11 de octubre de 2022;12(10):1456.



Chihuahua, Chih. A 04 de ABRIL de 2025.
Oficio: HC/EM217/2025.
Asunto: CARTA DE NO ADEUDO

**A QUIEN CORRESPONDA
PRESENTE.-**

Con un saludo afectuoso, me permito presentarle a la C. ANGELICA NÚÑEZ GARZA, quien curso su especialidad de GERIATRIA en esta institución, con el aval de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua, residencia que dio inicio el 01 de Marzo del 2021 y culmino el 28 de Febrero del 2025.

La cual realizo su tesis de investigación requisito indispensable para poder realizar su trámite de titulación, en tiempo y forma.

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno es este Hospital.

Se extiende la presente a petición del interesado para fines que le convengan.

Quedando a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

ATENTAMENTE

DRA. MEGNY GONZALEZ RAMIREZ
JEFATURA DE ENSEÑANZA MÉDICA
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
"DR. JESÚS ENRIQUE GRAJEDA HERRERA"
ensenanzahce@hotmail.com
Tel. 614 4293300 ext. 16526, 1652.



SECRETARÍA
DE SALUD



COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO

Chihuahua, Chih. A 06 de Marzo de 2025

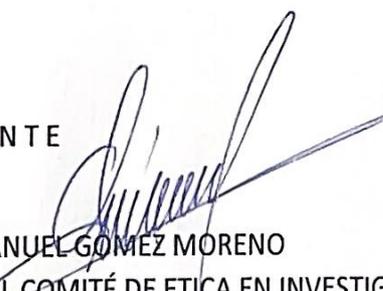
DRA. ANGELICA NUÑEZ GARZA
P R E S E N T E

Por este conducto me permito informar a Usted que de acuerdo a la revisión del protocolo "RELACION ENTRE VALORES DE LEUCOCITOS Y NEUMONIA BACTERIANA EN PACIENTES A CARGO DEL SERVICIO DE GERIATRIA DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA EN EL PERIODO MARZO DE 2023 A JUNIO DE 2024", con número de registro 060C-02/25, Este Comité de Ética en Investigación que me honro en presidir ha decidido aprobarlo, ya que se trata de un estudio retrospectivo observacional se aprueba sin ningún problema.

Le recuerdo el compromiso de informarle por escrito a este Comité, cuando menos cada 6 meses o antes la evolución y seguimiento de su protocolo.

Una vez finalizado el estudio de este protocolo debe de comunicarlo por medio de oficio a este Comité.

A T E N T A M E N T E


DR. VICTOR MANUEL GÓMEZ MORENO
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO