

## EL ESTADO NUTRICIONAL, LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA Y LA MORTALIDAD EN EL ANCIANO INTERNADO

RAFAEL J. ZAMORA<sup>1,2</sup>, HERNAN CHAVIN<sup>1</sup>, CARLOS J. REGAZZONI<sup>1,2</sup>, ANA A. PISAREVSKY<sup>1</sup>, ENRIQUE PETRUCCI<sup>1</sup>, JUAN J. PODEROSO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V<sup>ta</sup> Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín; <sup>2</sup>INECO, Centro de Estudios de la Memoria y Conducta, Buenos Aires; <sup>3</sup>V<sup>a</sup> Cátedra de Medicina y Laboratorio de Metabolismo del Oxígeno, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

**Resumen** La desnutrición en el anciano involucra un estado inflamatorio. Con el objetivo de evaluar en el paciente internado la relación con la respuesta inflamatoria sistémica y la mortalidad desarrollamos un estudio de cohortes prospectivo en el que evaluamos un *score* nutricional (SGA), años de instrucción, capacidad funcional, falla orgánica (Marshall), presencia de sepsis, comorbilidades (Charlson), estado cognitivo (MMSE), albúmina, eritrosedimentación y mortalidad. Se incluyeron 52 pacientes, 19 hombres (36.5%) y 33 mujeres (63.5%) con una mediana de edad de 80 (RI 12.5) años. Los pacientes normonutridos fueron 29 (55.8%) y los desnutridos 23 (44.2%). El 53.8% de los pacientes desarrollaron sepsis al ingreso o en la internación. La mortalidad intrahospitalaria en toda la muestra fue 7.7% (n = 4) y al año fue del 31.8% (n = 14). En el análisis comparativo se evidenció mayor edad (80 vs. 78; p = 0.012), menos años de instrucción (7 vs. 8; p = 0.027), un MMST menor (14 vs. 27; p = 0.017), menor capacidad funcional previa (21 vs. 32; p < 0.0001), menor valor de albúmina (3 vs. 3.35; p = 0.014) y mayor *score* de falla orgánica de ingreso (3 vs. 1; p = 0.01) con mayor número de órganos afectados (2 vs. 1; p = 0.003) en los desnutridos con respecto a los normonutridos. También se observó mayor incidencia de sepsis –al ingreso o durante la internación– (73.9% vs. 37.9%; p = 0.01) y niveles de sepsis más graves en desnutridos. La mortalidad al año fue significativamente mayor en los desnutridos (52.2% vs. 9.5%, *log rank test* = 0.002). En conclusión, los pacientes desnutridos presentaron mayor respuesta inflamatoria sistémica.

**Palabras clave:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, desnutrición, fragilidad en el anciano

**Abstract** *Nutritional status, systemic inflammatory response and mortality in the elderly hospitalized patient.* In order to evaluate the relationship between systemic inflammatory response and mortality in the older hospitalized patient, we developed a prospective cohort study in which we evaluated a nutritional score (SGA), years of instruction, functional status, organic failure (Marshall), presence of sepsis, comorbidities (Charlson), cognitive state (MMSE), albumin, erythrocyte sedimentation rate and mortality. Fifty two patients were included, 19 men (36.5%) and 33 women (63.5%), mean age was 80 (Interquartile Range 12.5) years. 29 (55.8%) patients were well-nourished and 23 (44.2%) malnourished, 53.8% of patients developed sepsis at admission or during hospitalization. Total nosocomial mortality was 7.7 % (n = 4) and one-year mortality was 31.8% (n = 14). Comparative analyses showed older age (80 vs. 78; p = 0.012), less years of instruction (7 vs. 8; p = 0.027), lower MMST (14 vs. 27; p = 0.017), lower previous functional status (21 vs. 32; p < 0.0001), lower albumin (3 vs. 3.35; p = 0.014) and higher organic failure score at admission (3 vs. 1; p = 0.01) with more number of affected organs (2 vs. 1; p = 0.003) in malnourished patients compared to well nourished ones. Higher incidence of sepsis –at admission or during hospitalization– (73.9% vs. 37.9%; p = 0.01) and more severe stages of sepsis were also observed in malnourished patients. One-year mortality was significantly higher in malnourished (52.2% vs. 9.5%, *log rank test* = 0.002). In conclusion, malnourished patients presented greater systemic inflammatory response.

**Key words:** systemic inflammatory response syndrome, malnutrition, frail elderly

El proceso inflamatorio tiene un rol importante en el envejecimiento e impresiona ser uno de los determinantes fundamentales de fragilidad en el anciano<sup>1, 2</sup>. Algu-

nos autores sostienen la hipótesis de un modelo dinámico de fragilidad en el cual coexisten inflamación, desregulación neuroendocrina y sarcopenia, que contribuyen en conjunto a la declinación de las funciones fisiológicas y funcionales del anciano<sup>3, 4</sup>.

Con el envejecimiento, se produce una disminución de la ingesta alimentaria por múltiples causas, como un aumento del sistema periférico de saciedad o la presen-

Recibido: 27-VII-2009

Aceptado: 31-III-2010

**Dirección postal:** Dr. Rafael José Zamora, Av Santa Fe 2638, 1425 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4827-7000 (Int. 2920) e-mail: ryxzamora@gmail.com

cia de mayor número de comorbilidades. La hiporexia del anciano acelera la pérdida de la masa muscular, criterio central de fragilidad<sup>5</sup>. Con el avance de esta inadecuada nutrición, las personas ancianas presentan infecciones recurrentes, que llevan a mayor producción de citoquinas, que inducen más pérdida de peso, pudiendo llegar a la caquexia<sup>6</sup>.

Esta pérdida de la masa muscular (sarcopenia), causada principalmente por las acciones permanentes de citoquinas inflamatorias, no es el único cambio en el aspecto corporal vinculado a la inflamación crónica, dado que se produce un aumento del tejido adiposo (aun en desnutrición), fuente de TNF- $\alpha$ , que perpetúa la inflamación<sup>7</sup>.

Varios estudios han identificado factores de riesgo relacionados con la nutrición en la mortalidad en el anciano internado; entre los que se destacan la pérdida de peso<sup>8</sup>, pérdida de apetito<sup>9</sup> y nivel de albúmina<sup>10</sup>. La desnutrición ha sido identificada como un predictor independiente de mortalidad en el anciano internado, aun luego de controlar por capacidad funcional, variables sociodemográficas y factores médicos<sup>11</sup>. Sin embargo, estos trabajos no estudiaron inflamación, no considerando la relación de esta con enfermedad y desnutrición.

Desde el punto de vista clínico, la respuesta inflamatoria desencadenada por una injuria se manifiesta a nivel sistémico por un espectro de signos clínicos desarrollados en etapas, agrupadas dentro de las diferentes categorías del SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)<sup>12</sup>. El SIRS puede ser secundario a una infección, en cuyo caso se denomina sepsis<sup>13</sup>. Estas categorías representarían momentos evolutivos de gravedad creciente y con pronóstico progresivamente más grave; se asume que la etapa anterior favorece la siguiente debido a un grado superior de inflamación<sup>14</sup>, independizándose paulatinamente el cuadro clínico de la magnitud de la agresión originaria.

Hasta el momento, según nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan investigado la relación entre SIRS y nutrición. Nuestro objetivo es estudiar la relación entre estado nutricional del anciano internado y su grado de SIRS, falla orgánica y eritrosedimentación, como marcador sérico de inflamación. La mortalidad intrahospitalaria y al año según el estado nutricional también fue investigada.

## Materiales y métodos

Presentamos un estudio prospectivo, de cohorte. Entre enero y junio del 2006 se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes mayores de 60 años que se internaron por patología no quirúrgica en la VI Cátedra de Medicina Interna del Hospital de Clínicas José de San Martín, provenientes del Servicio de Emergencias. No se incluyeron pacientes con cáncer terminal o aquellos provenientes de los servicios de

cuidados intensivos o de otra institución. La atención de los pacientes fue realizada por los médicos involucrados en el estudio, independientemente del contenido del protocolo del mismo, ya que este no fue un estudio de intervención.

Al ingreso, las variables estudiadas fueron edad, sexo, un *score* nutricional subjetivo (*Subjective Global Assessment* – SGA–) que tiene en cuenta la historia reciente de pérdida de peso, la disminución de la ingesta, el deterioro funcional y la pérdida de la grasa subcutánea, masa muscular y aparición de edemas. El SGA clasifica a los pacientes en tres grupos: bien nutridos y desnutridos moderados y graves<sup>15</sup>; también se evaluaron los años de instrucción del paciente, un *score* de capacidad funcional<sup>16</sup> que mide las actividades de la vida diaria y las actividades instrumentales de la vida diaria (valor mínimo 11 y máximo 33) representando valores elevados mayor independencia del paciente; número y grado de falla orgánica según el *score* de Marshall<sup>17</sup>, *score* de comorbilidad de Charlson<sup>18</sup>, estado cognitivo según el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)<sup>19</sup>, albúmina, eritrosedimentación y mortalidad intrahospitalaria y al año (contacto telefónico). De acuerdo a los criterios del ACCP/SCCM<sup>13</sup> se definió al SIRS como la presencia de 2 o más de los siguientes: temperatura > 38 °C o < 36 °C, frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria > 20/minuto o PCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg, leucocitos > 12 000 cel/mm<sup>3</sup> o < 4 000 cel/mm<sup>3</sup> o > 10% formas inmaduras. Los estadios del SIRS se clasificaron en sepsis, sepsis grave y *shock* séptico, de la siguiente manera:

- Sepsis: se definió como la presencia de SIRS y foco infeccioso.

- Sepsis grave: sepsis con hipotensión, hipoperfusión o disfunción orgánica. La hipoperfusión puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.

- *Shock* séptico: sepsis con hipotensión, a pesar de una adecuada resuscitación de volumen. Requiere el uso de agentes inotrópicos.

Las variables predictoras fueron aquellas que evaluaban el estado nutricional: los grupos clínicos obtenidos según SGA y la albúmina como marcador sérico. Las variables de resultado fueron aquellas relacionadas con la respuesta inflamatoria: estadio de SIRS y grado de falla orgánica como marcadores clínicos, y eritrosedimentación como marcador sérico de inflamación. Como objetivo secundario se estudió la relación entre estado nutricional y mortalidad intrahospitalaria y al año. Como confundidores se analizaron parámetros funcionales trascendentes en la evaluación del paciente anciano: comorbilidades, educación (en años de instrucción), capacidad funcional y MMSE.

Las variables continuas se expresaron en mediana y rango intercuartil (RI) y se analizaron con el test de Mann Whitney. Las categóricas se expresaron como proporciones y se analizaron con el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fischer, de ser necesario. La relación entre variables continuas u ordinales se realizó con análisis de correlación lineal de Pearson o Spearman, según correspondiese. Todas las  $p < 5$  se consideraron significativas. La mortalidad al año según el estado nutricional se analizó mediante Kaplan Meier. El análisis estadístico utilizó el SPSS 15.0 para Windows. Dado que el estudio no representaba un daño para el paciente y los datos fueron anónimos no se requirió consentimiento informado.

## Resultados

Se incluyeron 52 pacientes, 19 hombres (36.5%) y 33 mujeres (63.5%) con una mediana de edad de 80 (RI 12.5) años. Los pacientes normonutridos fueron 29

(55.8%), los desnutridos moderados 17 (32.7%) y los desnutridos graves 6 (11.5%); finalmente se agruparon en normonutridos (n = 29; 55.8%) y desnutridos (n = 23; 44.2%). Ocho pacientes se perdieron en el seguimiento al año (15.4%). Las características basales de la población se encuentran en la Tabla 1.

En el análisis de los marcadores clínicos, la relación entre estado nutricional, SIRS, falla orgánica y parámetros funcionales, los pacientes desnutridos presentaron una mayor edad, menos años de instrucción, un MMSE menor, menor capacidad funcional previa, menor valor de albúmina y mayor grado de falla orgánica de ingreso con mayor número de órganos afectados. También se observó que en los pacientes desnutridos hay mayor incidencia de sepsis al ingreso y durante la internación y más comorbilidades y nivel de eritrosedimentación, aunque estas últimas dos sin significancia estadística (Tabla 2).

Analizando la respuesta inflamatoria sistémica máxima alcanzada durante la internación según nivel de estado nutricional, se observó en normonutridos una proporción de pacientes sin SIRS de 62.1% (n = 18), de pacientes con sepsis de 27.6% (n = 8), de sepsis grave de 10.3% (n = 3) y de *shock* séptico de 0% (n = 0); mientras que los desnutridos presentaron una proporción de 27.3% (n = 6), 27.3% (n = 6), 36.4% (n = 8) y 9.1% (n = 2) respectivamente (Fig. 1); lo cual demuestra cómo los pacientes con desnutrición presentan estadios más avanzados de sepsis (p=0.08).

En el análisis de falla orgánica según *score* de Marshall, se observó en los desnutridos significativamente más falla respiratoria (20.7% vs. 56.5%, p=0.008) y neurológica (27.6% vs. 56.5%, p=0.035). No hubo diferencias en cuanto a las fallas renal, cardiovascular, he-

pática o hematológica, aunque los pacientes desnutridos presentaron mayor tendencia a presentarlas (Fig. 2).

Encontramos una asociación lineal negativa significativa entre la eritrosedimentación y la albúmina (r = -0.33, p=0.03). No hubo relación entre eritrosedimentación y capacidad funcional, comorbilidades, grado de respuesta inflamatoria sistémica o falla orgánica al ingreso. El número de órganos afectados se encontró en el límite del valor de significancia (r = -0.26, p=0.08). En tanto, la

TABLA 1.– Características basales de la población (n=52)

Variable	
Edad (mediana, RI)	80 (12.5)
Sexo masculino n (%)	19 (36.5)
Años de instrucción (mediana, RI)	7 (4)
Reside en geriátrico n (%)	7 (13.5)
Sepsis al ingreso n (%)	25 (50)
Comorbilidades (mediana, RI)	2 (3)
MMSE (mediana, RI)	25.5 (14)
Falla orgánica máxima ingreso, <i>score</i> (mediana, RI)	2 (3)
Falla orgánica máxima internado, <i>score</i> (mediana, RI)	3 (2)
Capacidad funcional (mediana, RI)	30 (17)
Albúmina (mediana, RI)	3.3 (1.2)
Eritrosedimentación (mediana, RI)	47.5 (71)
Mortalidad n (%)	
Intrahospitalaria	4 (7.7)
Al año	14 (31.8)

RI: rango intercuartil; MMSE: Mini-Mental State Examination

TABLA 2.– Características de los grupos (normonutridos y desnutridos)

Variable	Normonutridos	Desnutridos	p
Edad (mediana, RI)	78 (14)	80 (13)	0.012*
Sexo masculino n (%)	11 (37.9)	8 (34.7)	0.81
Años de instrucción (mediana, RI)	8 (3)	7 (3)	0.027*
Sepsis –ingreso o internación– n (%)	11 (37.9)	17 (73.9)	0.01*
Comorbilidades (mediana, RI)**	1 (4)	2 (3)	0.11
MMSE (mediana, RI)	27 (6)	14 (25)	0.017*
Falla orgánica, <i>score</i> (mediana, RI)	1 (3)	3 (3)	0.01*
Número de órganos afectados (mediana, RI)	1 (2)	2 (3)	0.003*
Capacidad funcional (mediana, RI)	32 (3)	21 (19)	< 0.001*
Albúmina (mediana, RI)	3.35 (1.2)	3 (1)	0.014*
Eritrosedimentación (mediana, RI)	44 (100)	50 (63)	0.73

RI: rango intercuartil

\* p<0.05

\*\* Score de Charlson

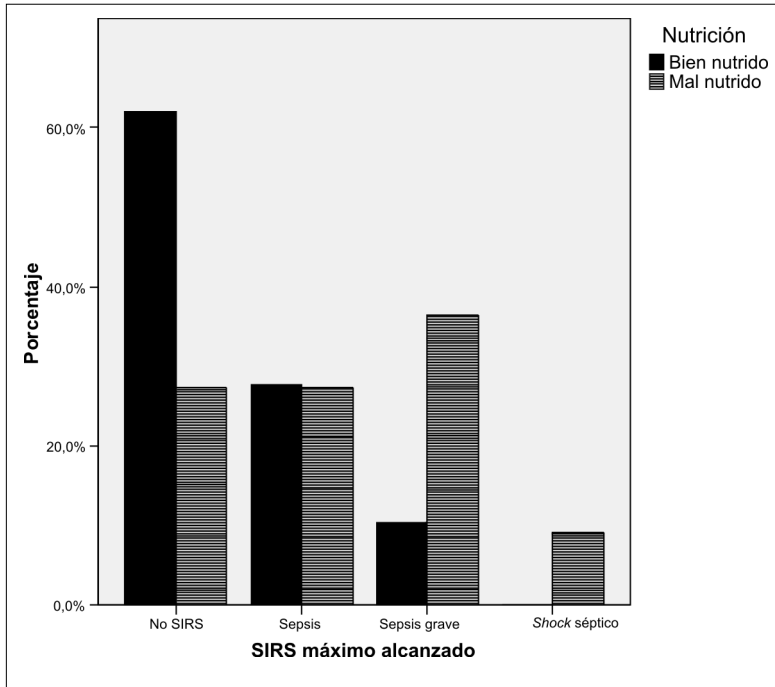


Fig. 1.- Distribución según estado nutricional de los estadios del SIRS.

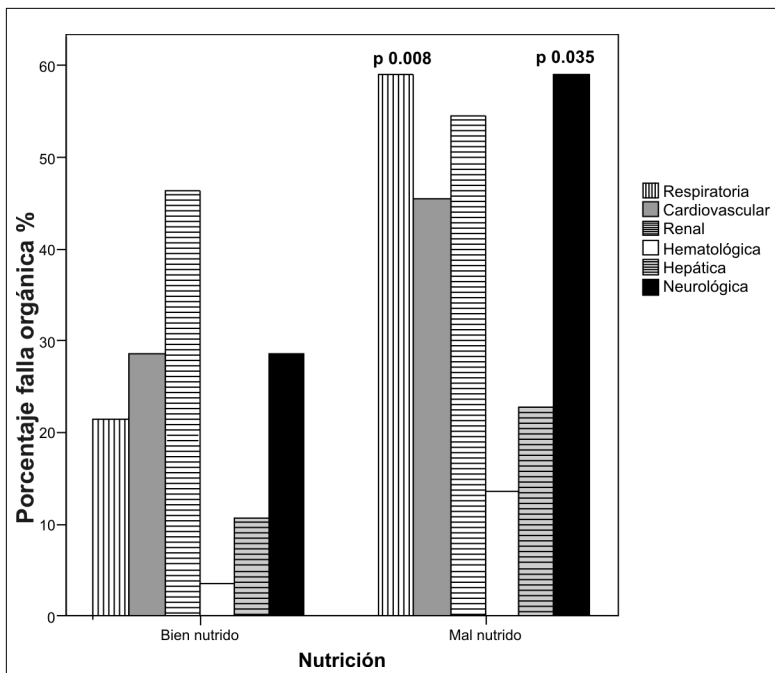


Fig. 2.- Porcentaje de cada falla orgánica según estado nutricional.

albúmina tiene asociación positiva significativa con capacidad funcional ( $r = 0.3$ ,  $p = 0.047$ ) y negativa con comorbilidades ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.023$ ) y el grado de SIRS de ingreso (Coeficiente de Spearman  $-0.42$ ,  $p = 0.009$ ). Si bien no encontramos asociación con los otros parámetros

funcionales o falla orgánica, vale aclarar que los valores de  $r$  significativos de las asociaciones son bajos para sugerir relación causal.

Los 4 pacientes (7.7%) que fallecieron en el hospital pertenecían al grupo de los desnutridos ( $p = 0.033$ ). La

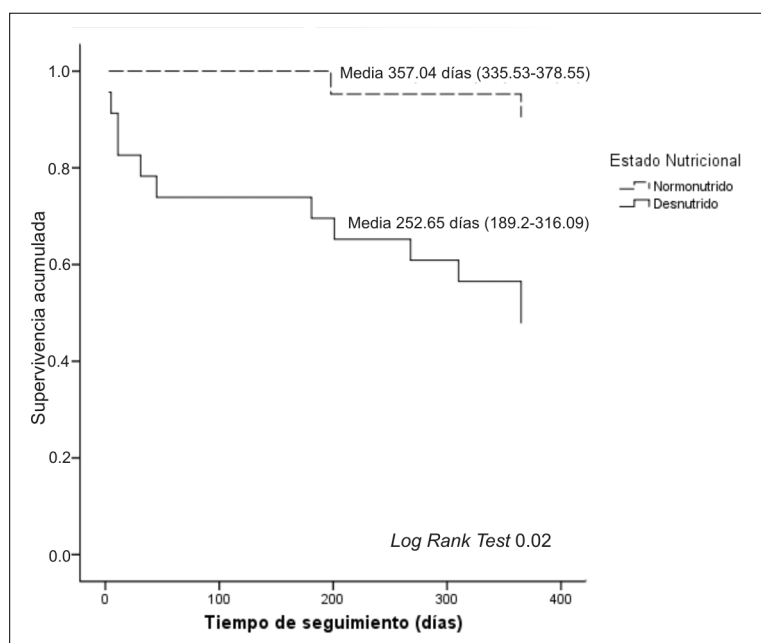


Fig. 3.– Supervivencia al año en desnutridos y normonutridos.

mortalidad a los doce meses fue 31.8% ( $n = 14$ ), significativamente mayor en los desnutridos (52.2% vs. 9.5%,  $\log rank test = 0.002$ ), con una media de supervivencia de 252.65 días (IC95% 189.2-316.09) vs. 357.04 días (IC95% 335.53-378.55) en pacientes normonutridos (Fig. 3).

## Discusión

La utilidad de nuestro estudio radica en que permite conocer mejor la historia natural entre la nutrición, la respuesta inflamatoria sistémica y la mortalidad alejada en el anciano internado, teniendo en cuenta variables clínicas fundamentales en esta población como son las comorbilidades, capacidad funcional, nivel de instrucción y estado cognitivo. Es además, según nuestro conocimiento, el primero en analizar la relación entre la respuesta inflamatoria clínica (SIRS), no humoral, con un sencillo *score* subjetivo de nutrición.

En nuestro trabajo observamos hallazgos significativos. En primer lugar se encontró una clara relación entre el estado nutricional y el SIRS, así como también con el grado de falla orgánica, número de órganos afectados y mayor falla respiratoria y neurológica, lo que demuestra que el paciente desnutrido presenta mayor grado de respuesta inflamatoria sistémica. Si bien también estos pacientes presentaron mayor disfunción en el resto de los

órganos evaluados, la ausencia de significancia estadística posiblemente se debió al bajo número de pacientes.

Encontramos también relación inversa entre el estado nutricional y parámetros funcionales como MMSE y capacidad funcional. Además, un nivel más bajo de albúmina se asoció débilmente a menor capacidad funcional y mayor SIRS, hallazgo que no pudo observarse con la eritrosedimentación. No hubo relación entre ninguno de estos dos marcadores séricos y falla orgánica. Es importante destacar que en nuestro estudio ningún paciente bien nutrido murió en el hospital; al año de seguimiento la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes desnutridos. Estos resultados, observados en la Tabla 2, son compatibles con nuestra hipótesis y pueden encontrar relación con estudios previos que han demostrado asociación entre desnutrición (incluso sarcopenia) y respuesta inflamatoria humoral –no SIRS<sup>20, 21</sup>– y de ésta con disminución en la capacidad funcional del anciano<sup>22</sup>. Numerosos mecanismos potenciales han sido descritos para justificar el mayor nivel de inflamación crónica en el anciano con respecto al paciente joven, como un mayor grado de bacteriuria asintomática<sup>23</sup>, cambios endocrinos vinculados al sexo y la edad<sup>24, 25</sup> y la pérdida de masa muscular<sup>26</sup>, que podrían explicar esta asociación.

Si bien la albúmina es un reconocido marcador de mortalidad en poblaciones ancianas<sup>10</sup>, se acepta que este efecto se debe más bien a un estado inflamatorio crónico, que disminuye la producción de albúmina en el hígado.

do, perdiéndose cuando se ajusta con marcadores inflamatorios como IL-6<sup>27</sup>.

Aun así, está pendiente determinar los mecanismos fisiopatológicos que determinarían un mayor grado de SIRS en desnutrición. Es conocido que IL-1 y TNF- $\alpha$  producen cambios directos e indirectos en el metabolismo para proveer sustratos al sistema inmune a partir de fuentes endógenas con el objetivo de combatir infecciones; inclusive el lipopolisacárido bacteriano induce una serie de cambios metabólicos en este sentido<sup>28</sup>. Se observa un aumento de la oferta de nutrientes como glutamina, aminoácidos, ácidos grasos y otros micronutrientes al sistema inmune, removiéndolos del torrente sanguíneo donde pueden contribuir al crecimiento bacteriano<sup>29, 30</sup>. Mediadores inflamatorios producen una disminución de la síntesis proteica en hueso y piel, sin afectar órganos nobles<sup>28, 31</sup>. Tanto IL-1, TNF- $\alpha$ , como los glucocorticoides, son responsables en los cambios en las concentraciones de zinc en inflamación. Ellos causan niveles más bajos de zinc en plasma, músculo, piel y hueso y aumento del mismo en riñón, hígado, médula ósea y timo<sup>29, 32</sup>. Se puede entonces intuir que la capacidad del individuo de proveer nutrientes a partir de fuentes endógenas debe estar influenciada por el estado nutricional previo. Si bien los pacientes desnutridos presentan una incapacidad en la producción de citoquinas, es conocido que una disminución crónica de la ingesta presenta el efecto opuesto<sup>33</sup>. Esta alteración en la modulación de la biología de las citoquinas inflamatorias o el aumento de la injuria debido a que en condiciones favorables como la desnutrición la provisión de nutrientes al sistema inmune no es óptima (y las bacterias pueden replicarse hasta 50 veces más rápido que los linfocitos T), puede ser causa de que la respuesta inflamatoria sistémica sea mayor en pacientes desnutridos. Esto también podría relacionarse con el aumento observado de la mortalidad a largo plazo en ancianos, a mayor grado de SIRS<sup>34</sup>, hecho observado también en nuestra cohorte de desnutridos.

En este estudio preliminar, y aceptando que la desnutrición se asocia a enfermedad previa, no se puede establecer por nuestro diseño si los pacientes presentaban inflamación crónica previo al ingreso, y por ende SIRS asociado a enfermedad crónica, si bien no tenemos conocimiento acerca de la existencia de esta última asociación en la literatura. Por otro lado, el presentar desnutrición al ingreso no puede considerarse una variable subrogada de inflamación o enfermedad crónica, si bien esta hipótesis es razonable<sup>7</sup>. Asimismo, y considerando el tamaño poblacional, no hemos podido realizar una regresión multivariable que nos permita estudiar si las variables estudiadas de nutrición o respuesta inflamatoria puedan actuar como confundidores o tienen interacción entre ellas. Por este motivo, desconocemos de que manera influyen las comorbilidades en el paciente desnutrido con SIRS, lo cual puede ser motivo de otra evalua-

ción. La definición de interleuquinas (IL) circulantes y la detección de proteína C reactiva (PCR) podría eventualmente proporcionar mayor certeza sobre la condición inflamatoria en un estudio más abarcativo<sup>35</sup>.

Sin embargo, los datos hallados ya señalan al *scoring* del estado nutricional como un predictor importante en el grado de respuesta inflamatoria sistémica, la incidencia de sepsis y mayor grado de falla orgánica y mortalidad temprana y alejada.

**Agradecimientos:** A Federico Cintora, Fabiola Camargo y Pilar Cean por su ayuda en la recolección de datos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Roubenoff R. Catabolism of aging: Is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 295-9.
2. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 864-71.
3. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2333-41.
4. Ferrucci L, Guralnik JM. Inflammation, hormones, and body composition at a crossroad. *Am J Med* 2003; 115: 501-2.
5. Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56A: M146-56.
6. Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001; 17: 660-3.
7. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 21-9.
8. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281: 2013-9.
9. Satish S, Winograd CH, Chavez C, Bloch DA. Geriatric targeting criteria as predictors of survival and health care utilization. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 914-21.
10. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 693-703.
11. Covinsky, KE, Martin, GE, Beyth, RJ, Justice, AC, Seygal, AR, Landefeld, CS. The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcomes in older hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 532-8.
12. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer PT, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93.
13. Muckart DJJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-95.
14. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-23.
15. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status?. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.

16. Katz S, Downs TD, Cash HR. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 1: 20-30.
17. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
18. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-51.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
20. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 326-29.
21. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M326-32.
22. Thomas DR. The relationship between functional status and inflammatory disease in older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2003; 58A: 995-98.
23. Prio TK, Bruunsgaard H, Roge B, Pedersen BK. Asymptomatic bacteriuria in elderly humans is associated with increased levels of circulating TNF receptors and elevated numbers of neutrophils. *Exp Gerontol* 2002; 37: 693-99.
24. Rohleder N, Kudielka BM, Hellhammer DH, et al. Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *J Neuroimmunol* 2002; 126: 69-77.
25. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
26. Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(Suppl): 1231-33.
27. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Mendiratta P, Bopp MM. Association between inflammation-associated cytokines, serum albumins, and mortality in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 458-63.
28. Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998; 14: 634-40.
29. Newsholme P, Newsholme EA. Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end products by mouse peritoneal macrophages in culture. *Biochem J* 1989; 261: 211-8.
30. Cousins RJ, Leinart AS. Tissue specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 2884-90.
31. Saklatvala J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycans in cartilage. *Nature* 1986; 322: 547-9.
32. Bibby DC, Grimble RF. Temperature and metabolic changes in rats after various doses of tumor necrosis factor. *J Physiol* 1989; 410: 367-80.
33. Vaisman N, Schattner N, Hohn T. Tumor necrosis factor production during starvation. *Am J Med* 1989; 87: 115.
34. Regazzoni CJ, Zamora RJ, Petrucci E, et al. Hospital and 1-year outcomes of septic syndromes in older people: a cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 210-2.
35. Kushner, I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9: 191-6.

----

*Como si el patriotismo sólo hubiera de cimentarse en la vanidad nacional y en la existencia de héroes comunes, la escuela exagera las ventajas del país, ocultando sus defectos y necesidades. Deja entrever a los niños que sólo aquí pueden hallarse tierras fértiles, clima suave, libertad, fácil riqueza y soldados animosos; con lo cual, produce ciudadanos para quienes los problemas nacionales no tienen más explicación que la inepticia de los gobiernos. La Revolución de Mayo con sus héroes y sus glorias, es la estrella polar de nuestra ruta: sin otro bagaje histórico, los jóvenes deben distinguir cuales revoluciones por parecerse a aquellas son sagradas, y cuales han de reducirse a la categoría de vulgares delitos castigados por la ley de la materia. Ínterin lo averiguan, constituyen buena presa para cuantos necesiten revolucionarios apasionados y dispuestos a luchar gratis. En verdad, así entendida, la escuela primaria no evitará las guerras civiles.*

Juan Alvarez (1878-1954)

Las guerras civiles argentinas (1912). Párrafo final. Buenos Aires: Eudeba, 1966, p135