

# **Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria**

Curso Superior Bienal de Especialista en Medicina Geriátrica

Promoción : 2009 – 2010

**Director:** Prof. Dr. Isidoro Fainstein

**Coordinadora:** Dra. Natalia Soengas

**TÍTULO:**

**IMPACTO DE LA COLONIZACION NASAL POR SAMR, EN ANCIANOS QUE VIVEN EN RESIDENCIAS DE LARGA ESTANCIA**

**Dr. Daniel R. Giunta**

[dagiunta@yahoo.com.ar](mailto:dagiunta@yahoo.com.ar)

Cel. 154-438-6143

## INDICE

1- Objetivo.....	3
2- Introducción.....	3
3- Planteamiento del Problema.....	4
<b>4- Capítulo I</b>	
Marco Teórico.....	6
a) Definiciones.....	6
<b>5- Capítulo II</b>	
Agente-Huésped-Medio ambiente.....	8
Susceptibilidad del Staphylococcus aureus.....	9
El Huésped.....	10
Timo y Envejecimiento.....	12
Inmunoscenecencia.....	13
Cambios Asociados a la Edad.....	14
Cambios producidos por el Envejecimiento.....	16
Medio Ambiente.....	18
<b>6- Capítulo III</b>	
Objetivo del trabajo de Campo.....	19
Metodología.....	19
Resultado.....	20
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
<b>7- Bibliografía.....</b>	<b>25</b>

## 1- Objetivo

Evaluar el impacto que produce la colonización nasal del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), en pacientes ancianos que residen en una institución de larga estancia en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Argentina.

## 1- Introducción

Con el transcurso de los años las infecciones intrahospitalarias (IH) presentan un aumento de la morbi-mortalidad, esto a su vez provoca un aumento de los costos para los Sistemas de Salud tanto Públicos como Privados, hecho que alertó a las autoridades en política de salud, poniendo entre los temas principales de la gestión de salud.

Por su prevalencia a nivel mundial según diferentes trabajos, las IH representan un 5% a 10% de los pacientes que ingresan a un hospital (1). Las consecuencias que provocan las IH en los pacientes van desde la prolongación de la internación hasta provocar la muerte del paciente; en este abanico de posibilidades debemos tener en cuenta que en las personas mayores de 60 años, son las que más padecen estas consecuencias; ya sea, por mayor vulnerabilidad a las infecciones como por la prolongación del periodo de convalecencia o un deterioro de su AVL (Actividades de Vida Diaria) que requieren de internación en Residencias de Larga Estancia (RLE).

Toda esta “cascada de situaciones” (enfermar-internación-complicación-prolongación de la internación- postración- y/o muerte) son lo que provoca además un Costo Económico muy importante que en algunos países del primer mundo han evaluado.

Estudios realizados en los Estados Unidos de América, muestran que en ese país se producen alrededor de 2 millones de infecciones intrahospitalarias (IIH) anuales que, en promedio, prolongan el Promedio de Día de Estada (P.D.E) en cinco días; que correspondería para ese país 8,7 millones de días cama más de ocupación con un costo de U\$A 5.532 millones. (2)

Por lo que se puede observar, todo el esfuerzo que se realice en la prevención de estas infecciones va a producir una mejor calidad de atención médica, una disminución de las complicaciones no deseadas por los centros de salud y en definitiva una disminución de los costos.

Las residencias de larga estancia (RLE), se las considero dentro de los Centros Relacionados con las IH. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar cual es la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) que se encuentra entre los residentes de estas instituciones de larga estancia. La búsqueda se centró en este germen porque es el responsable de la mayor cantidad de casos de IH con el transcurso de los años.

A pesar que con los años se han sumado otros germenos que se consideran intrahospitalarios, como lo son la *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* Vancomicina-resistente, etc. el SAMR es un marcador de IH.

Por lo tanto una forma de poder determinar estos eventos es realizar hisopados nasales en los pacientes con el fin de verificar si hay colonización.

Teniendo en cuenta el objetivo de este trabajo, se decidió determinar sí es tan frecuente la colonización nasal con SAMR, en las RLE de nuestro país, ya que no se

encuentran datos estadísticos. Pero trabajos realizados en el exterior muestran un elevado porcentaje de residentes con colonización nasal con SAMR, en aproximadamente un 24% entre los residentes y un 7% entre el personal que asiste a los mismos.(3)

Es por este motivo que se los ha considerado a estos pacientes, como reservorios de SAMR intranosocomiales. Pero no termina el problema con la colonización del paciente y ser un potencial portador. Se observó que la colonización con SAMR, se asocia con alta mortalidad entre los residentes, especialmente entre aquellos ancianos con alteraciones cognitivas, lo que probablemente es consecuencia de una dilación para llegar a un tratamiento adecuado. Las Neumonía u otras enfermedades incrementan significativamente los riesgos de mortalidad en poblaciones con problemas cognitivos (4).

Sumado a esto, está comprobado que en los ancianos, existen cambios en la inmunidad, entre ellas se incluyen cambios en la inmunidad celular y humoral (5) y cambios fisiológicos propios del envejecimiento, que puede predisponer a las infecciones.

### 3-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial existe un crecimiento demográfico con un envejecimiento poblacional que crece con el transcurso de los años. Esto queda plasmado en los estudios estadísticos realizados por la ONU donde se observaba que en los años 1950 la población mayor de 60 años era de 8%, en la actualidad es del 14% y se calcula para el 2050 será de un 25%. Por lo que implica un desafío para dar una cobertura de salud adecuada a esta población.

Junod (1960) quien realizó un estudio en Ginebra, Suiza, sobre las necesidades de la población mayor de 65 años; concluyó que el 5% de esta población, requirieron instituciones de larga estancia, coincidiendo con otros trabajos posteriores que mantuvieron el mismo porcentaje.

En Canadá y otros países anglosajones, tienen una internación geriátrica entre el 6 – 7% de su población. En Argentina con 38.000.000 de habitantes, tiene una transición demográfica del 13% de su población, 5.130.000 habitantes mayor de 60 años; pero tiene un porcentaje bajo con respecto a las estadísticas internacionales de internación en geriátricos (2,5%).

Teniendo esta visión del problema nos encontramos que en Argentina el 13% de su población es mayor de 60 años. Este grupo etario está más expuesto a tener una internación en Centros de Agudos (Hospitales, Sanatorios) con la potencialidad de colonizar sus fosas nasales con SAMR. Si por algún motivo ese paciente ingresa a una Residencia de Larga Estancia se transforma en un Portador de SAMR, por lo que se considera a estos el reservorio natural de unos de los gérmenes más paradigmáticos de las IH, en la historia de la medicina.

El punto es saber si en nuestro medio la colonización nasal con SAMR, en los mayores de 60 años, tiene alguna consecuencia en el paciente, ya que en la mayor parte de la literatura médica, a la palabra **portación** se le agrega el adjetivo **sano** (Portador sano) que lleva a una idea de que es algo banal sin consecuencias; pero en una población vulnerable o frágil que pueden presentar deterioro cognitivo, postración, inmunoscenecencia, etc. la potencialidad de un impacto negativo es alto.

# CAPITULO I

## MARCO TEÓRICO

### a) Definiciones

Para dar un encuadre al modelo de estudio se hace imprescindible definir algunas términos para tener una misma visión del problema.

**Infección Intrahospitalaria (IH)** se dice que son:

- a) Todos aquellos pacientes que luego de 48-72hs. de ingresado a un hospital presentan fiebre, sin un período de incubación previa.
- b) Aquellos que estuvieron internados en los últimos 30 días en un hospital.
- c) Los pacientes que son derivados de residencias de ancianos o geriátricos. (Siendo este el grupo en estudio).

Se debe tener en cuenta que un número considerable de los ingresos a las residencias de larga estancia son derivados de los hospitales, ya que han tenido un deterioro de sus AVD (Actividades de la Vida Diaria) que dificultan o imposibilitan volver a su domicilio; pero también otros son derivados de las residencias de larga estancia, por presentar alguna intercurencia de su enfermedad, durante su estancia en la residencia, completándose un círculo epidemiológico para las infecciones en cuestión.

Serían quizás estos los motivos por los cuales el geriátrico sería un lugar donde se concentran un número considerable de pacientes con colonización nasal por SAMR (6) (3).

Además debemos considerar otra condición, la **Colonización** definida como la sola presencia de microorganismos en la piel, en las mucosas, heridas abiertas, excreciones o secreciones sin evidencias de que produzcan algún signo o síntoma clínico adverso.

**La epidemiología** es el estudio de las cosas que le ocurren a la gente. Históricamente está estrechamente ligada al estudio de las epidemias, porque precisamente, estas ocurren de forma extraordinaria en grupos de personas.

Cuando hablamos de epidemiología de infecciones intrahospitalarias o nosocomiales nos referimos al estudio activo y dinámico de la ocurrencia, determinantes y distribución de este grupo de enfermedades, en pacientes hospitalizados.

La epidemiología permite establecer los riesgos para enfermar de la población en cuestión y en el proceso analiza tasas y reconoce las características inherentes de los agentes etiológicos (7).

Una de las principales herramientas de la epidemiología, es la *Vigilancia Epidemiológica* para conocer el comportamiento de las enfermedades en la población, en particular de las que tienen potencial epidémico y las que tienen factores de riesgo cambiantes, ambas son características que se encuentran presentes en la epidemiología de las infecciones intrahospitalarias (8).

En este caso, las poblaciones en estudio comprenden a los pacientes hospitalizados y el personal del equipo de salud.

**La Vigilancia Epidemiologica (V.E)** se basa en **Factores de Riesgo** asociados. Se considera que el **Factor de Riesgo** es el atributo o característica que se asocia con una probabilidad mayor de desarrollar un resultado específico (9).

Como metodología de búsqueda se utilizan los Registros de Datos en las áreas problemas que se decida delimitar para detectar un brote epidémico mediante una vigilancia eficiente que sea activa y selectiva.

**La vigilancia activa** es porque se detectan casos de IH en los diferentes sectores seleccionados (Quirófano, Terapia intensiva, Geriatrico).

**La vigilancia selectiva** pues solo se vigilan pacientes seleccionados por tener factores de riesgo para las IH. La vigilancia de todos los pacientes no es un requisito de la vigilancia actual.

## CAPITULO II

### Agente – Huésped- Medio ambiente

#### Staphylococcus aureus

Desde su aparición en Inglaterra en 1961 el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), ha ido en constante aumento; es así como se ha constituido en uno de los patógenos prevalentes en infecciones nosocomiales (10). Este microorganismo, de origen hospitalario, también se ha detectado en la comunidad en los últimos años, denominándose *Staphylococcus aureus* de la comunidad (SAMR-c) debido a que se encontró en pacientes que no habían estado internado o que no estaban en contacto con el sistema sanitario.(11), (12), (13), (14). Esto habla del cambio en su resistencia y de su epidemiología.

En las IH, el SAMR, a pesar del tiempo transcurrido desde su aparición y del desarrollo de nuevos antibióticos, mantiene un lugar predominante en las infecciones intrahospitalarias como lo demuestran (15) los estudios epidemiológicos de pacientes ingresados con Bacteriemia en Hospitales del Reino Unido, encontrando que el 91% de los pacientes ingresados por bacteriemia, habían estado internado previamente, pudiendo determinar que la Tasa de bacteriemia por *S. aureus* en re-admisiones fueron 5 veces más altas, que lo registrado para pacientes sin internación previa dando una tasa por encima de 200/100.000 egresos.(15). Demostrando también que el 70% de esos casos eran ancianos. Pero no tenían información sobre la exposición en centros de larga estancia que es donde oriento mi estudio.

El termino *Staphylococcus* deriva de la expresión griega *staphyle* (racimo de uva), fue elegido por un cirujano escocés, Sir Alexander Ogson, debido a como se agrupaban al ver los cultivos en el microscopio. Desde el punto de vista microscópico es un germen GRAM (+) positivo, que se dispone en formas de cocos individuales, que tienen un diámetro aproximado de 0,7-1,2µm. Se agrupan en racimos, aunque pueden estar en cadenas cortas o en pares pero su tendencia es la de agruparse. Esta característica está dada por la división celular que se produce en los tres planos perpendiculares que no lleva a la separación completa de sus células hijas.

Desde el punto de vista microbiológico el *S. aureus* tiene un rápido crecimiento en condiciones aeróbicas y anaeróbicas en agar-sangre y en otros medios sólidos. Las colonias presentan un diámetro de 1-4 mm convexo, liso y bien definido. Observando una pigmentación dorada, debida a la presencia de carotenoides. La mayoría de las cepas producen hemólisis dentro de las 24-36hs.de incubación.

Este germen pertenece a la familia de las ***Micrococcaceae*** que se diferencia el género patógeno para el ser humano en *Staphylococcus* y el no patógeno *Micrococcus*. La subclasificación para el *Staphylococcus* es *S. epidermidis*, *S. aureus* y *S. saprophyticus*. Existen 40 especies y 24 subespecies

Para su identificación definitiva se realizan las reacciones positivas:

- Catalasa: lo diferencia del *Streptococcus* por ser catalasa negativo.

- Coagulasa lo diferencia del epidermidis por ser coagulasa negativo.
- Fermentación del manitol, también sirve para diferenciarlo del epidermidis que raramente fermenta.
- Prueba de Dexorribonucleasa los *S. aureus* casi todos son (+).
- Resistencia a la novobocina identifica al *saprophyticus*. (16).

Prueba	<i>S. aureus</i>	<i>S. epiderm</i>	<i>S. saprophy</i>
Coagulasa	+	+	+
Manitol	+	-	+(-)
Hemólisis	+	-(+)	-
Crec. anaerobico	+	+	-
R. novobiocina	-	-	+

Grafico -1- Principales pruebas par diferenciar Staphylococcus. (Waldvogel)

## Susceptibilidad del *Staphylococcus aureus*

Luego del descubrimiento de Alexander Flemming de la Penicilina cuando ya estuvo disponible para su uso médico, pocos años después (1945) se comunica el primer aislamiento de una cepa de *Staphylococcus aureus* que producía beta-lactamasa que inactivaba a la Penicilina. Esto estimulo el desarrollo de nuevos compuestos semisintéticos, penicilinas isoxazólicas (oxacilina, cloxacilina, etc.).

En 1961 se comunico en Londres cepas resistentes a la Meticilina, (17). Luego dos décadas más tarde el 60% de las cepas fueron meticilino resistente. Fue durante los años 1975-1980 cuando se produjeron brotes de infecciones intrahospitalaria por SAMR en Boston, Estados Unidos. En los años 70 hubo comunicaciones en Irlanda sobre brotes de SAMR y en los 80 en Japón y otros lugares del mundo. Siendo este un problema que fue creciendo y aumentando. Produciendo una gran preocupación en la comunidad médica y no médica.

En los últimos años se comunicaron casos de SAMR de la comunidad (SAMR-c) en personas jóvenes sin patologías previas ni factores de riesgo conocida (18) relacionadas con piel y tejidos blandos; y también casos graves, como neumonías y osteomielitis; la diferencia con el SAMR es que se ha encontrado genes que codifican para LPV (Luocidina Panton-Valentine) y la tipificación del elemento *SCCmec*, que lo diferencia del SAMR; además de presentar cambios en la sensibilidad antibiótica.

La variabilidad genética es esencial para que tenga lugar la evolución microbiana, siendo los agentes antimicrobianos los que ejercen una gran presión sobre las poblaciones bacterianas, en forma selectiva, que hacen que estas presenten mutaciones capaces de resistir a los antimicrobianos. Estos cambios pueden estar dados en un par de bases de nucleótidos, lo que se denomina **cambio microevolutivo**, capaz de cambiar el sitio del blanco de un antimicrobiano e interferir así en su actividad.

Un segundo nivel se denomina **cambio macroevolutivo**, que determina un reordenamiento casi completo de segmentos de ADN como fenómeno único. Estos cambios pueden ser duplicaciones, inserciones, inversiones, transposiciones de grandes secuencias de ADN de un lugar del cromosoma bacteriano a otro. Estos reordenamientos completos suelen ser creados por elementos genéticos conocidos



como **transposones o secuencias de inserción**, que tiene la capacidad de moverse con independencia del resto del cromosoma bacteriano.

Un tercer nivel de variabilidad genética en las bacterias es la adquisición de DNA extraño transportado por **plásmidos**. Estos mecanismos dotan a las bacterias con la capacidad en apariencia ilimitada, de desarrollar resistencia a cualquier agente antimicrobiano.(19)

Las bacterias presentan al menos ocho mecanismos de resistencia bacteriana:

- 1) Inhibición enzimática
- 2) Impermeabilidad de membrana.
- 3) Bomba activa que expulsa al ATB.
- 4) Alteración del blanco ribosómico.
- 5) Alteración del precursor de la pared celular.
- 6) Alteración de las enzimas blanco.
- 7) Sobreproducción de enzimas blanco.
- 8) Sorteos de pasos inhibitorios.

La inhibición enzimática es una de las más estudiadas, la bacteria produce beta-lactamasa, enzima que inactiva a los antibióticos beta-lactámicos desdoblando el enlace amida del anillo beta-lactámico. Existen numerosas beta-lactamasa codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos (19). Existen tres clases evolutivamente distintas de beta-lactamasas basada en la secuencia de aminoácidos y nucleótidos.

- Los clase A que hidrolizan principalmente a la penicilina.
- La clase B son fijadoras de *zinc* requerido para la actividad de la beta-lactamasa.
- La clase C determinadas por en gen cromosómico *ampC* de Escherichia coli K-12 , que comparte una extensa homología de secuencias con beta-lactamasa mediadas cromosómicamente .

Llamativamente tiene la clase A y C muchas similitudes con las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP). La clase D hidrolizan la oxacilina. Estos mecanismos van evolucionando con el paso del tiempo, creando resistencia a los antimicrobianos; es por eso que el uso no adecuado de antibióticos, va llevando a una selección de microorganismos cada vez más resistentes a los mismos.

## El Huésped

El huésped en este caso es el anciano, que con el transcurso de los años se produce lo que se denomina envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, hereditarios, ambientales, higiénico –dietéticos y sanitarios. Es multifactorial, multiforme y asincrónico, no sigue una ley única que lo explique y su característica fundamental es el deterioro del rendimiento funcional que se traduce en una lentitud e incluso imposibilidad de adaptarse a situaciones de restricción o sobrecarga biológica, física, psicológicas, ambientales y sociales (20).

Es por eso que el Sistema Inmunitario no queda excluido de este proceso, quedando bien documentado los diferentes cambios que se van produciendo por la edad. Esto puede contribuir a muchas enfermedades asociadas a la vejez como son las infecciones.(21)

Para poder entender los cambios por el envejecimiento del sistema inmune o inmunoscenecencia hay que considerar que este proceso es producto de la interacción de factores genéticos y adquiridos (nutrición, interacción entre agente- husped, etc.)

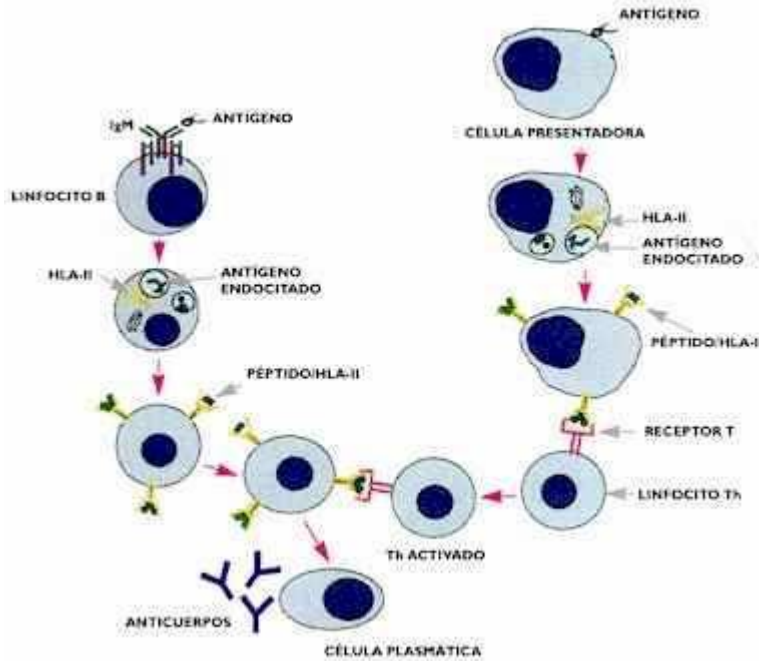


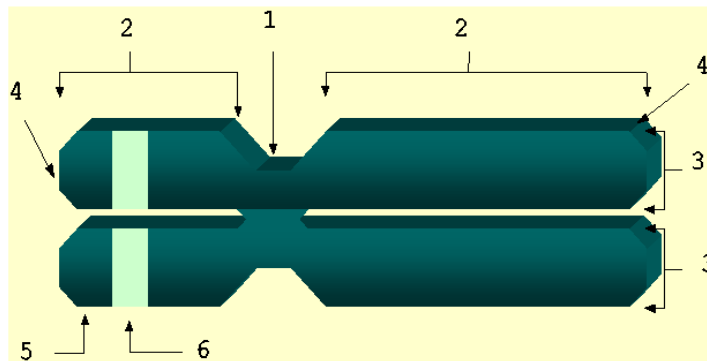
Fig -1 Sistema Inmune

El sistema inmune está controlado por factores genéticos que determinan la presencia de proteínas en la superficie de las células que participan en la presentación de antígenos. Estos genes están localizados en el brazo corto del cromosoma 6 (Fig.1) y constituye lo que se conoce como el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que esta representado por moléculas producidas por el sistema HLA ( Human Leukocyte Antigen). Estos genes no solo regulan la respuesta inmune, también intervendrían en la expectativa de vida (22). Esto podría explicar la respuesta heterogénea en la respuesta inmune en individuos de diferentes edades y en diferentes poblaciones (23).



#### ELEMENTOS CARACTERÍSTICOS DEL CROMOSOMA

1) Centrómero; 2) brazos; 3) cromátidas; 4) telómeros; 5) satélite; 6) NOR, zona del organizador nucleolar.



11

Fig. 2

## Timo y envejecimiento

La involución del timo es un evento característico del envejecimiento, a los 50-60 años la masa de este representa el 5-10% de su masa original. Se describen dos tipos de involución tímica, una aguda asociada al stress (Infecciones agudas, malnutrición, cirugía, ATB y otros fármacos) recuperándose luego del evento y otra crónica asociada al envejecimiento.

Este efecto involutivo está mediado por las hormonas esteroideas y resulta de la muerte celular apoptótica (muerte celular programada genéticamente) de timocitos corticales.

Produciendo una disminución del tamaño ( el tejido linfoideo es reemplazado por grasa) y del peso del timo. Se piensa que la involución crónica asociada al envejecimiento puede representar una reducción en el requerimiento de las células T periféricas, que estaría asociada con la edad, con la finalidad de evitar mutaciones que podrían incrementar el riesgo de la aparición de enfermedades autoinmunes, en los ancianos (24).

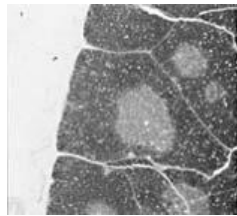
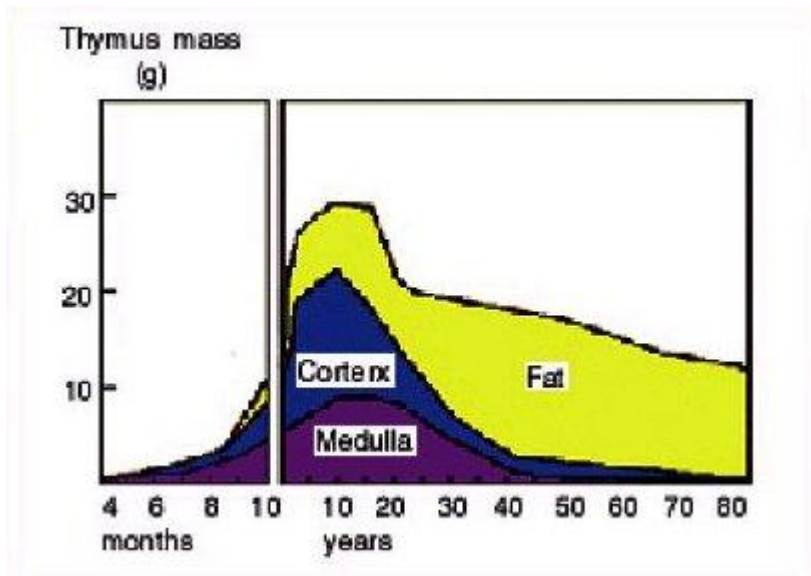


Fig. 1- Corte histológico de Timo en prepuber

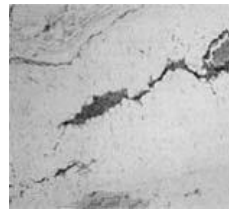


Fig. 2 Corte histológico de timo a los 82 años

Es importante destacar que a pesar de la involución tímica no hay una disminución del número total de linfocitos T o B en sangre periférica, aunque sí hay cambios enzimáticos y de proteínas que disminuyen su calidad.

Otra de las razones, por las cuales se produciría esta involución tímica es debido a que las mutaciones se incrementan con la edad y específicamente con lo que se conoce como “hipótesis de la telómera del envejecimiento celular”. Las telómeras son elementos que se encuentran en los cromosomas en las porciones terminales de estos. En las telómeras se producen una enzima conocida como Telomerasa (descubierta por Blackburn E, Premio Nobel de Medicina, 2009) la que se mantiene en niveles altos en las células germinales y en cultivos de células tumorales donde las células son inmortales (25); es así como se va perdiendo la actividad de la telomerasa las células pierden su capacidad de dividirse y mueren. La pérdida de producción de telomerasa guarda relación con la edad por lo que ayudaría a comprender en parte la senescencia del sistema inmune.

El envejecimiento, más que una disminución de la respuesta inmunológica origina una disfunción del sistema inmune, denominado Inmunoscenecencia.

## Inmunoscenecencia

Un estado de **disregulación** del sistema inmune que se manifiesta en **una menor capacidad de respuesta inmunológica**, sin constituir una inmunodeficiencia propiamente dicha, caracterizada por **una declinación gradual de la respuesta inmune celular y humoral**, estrechándose especialmente el espectro funcional de

ésta, lo que se expresa en un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad por infecciones, neoplasias y fenómenos autoinmunes.(26)

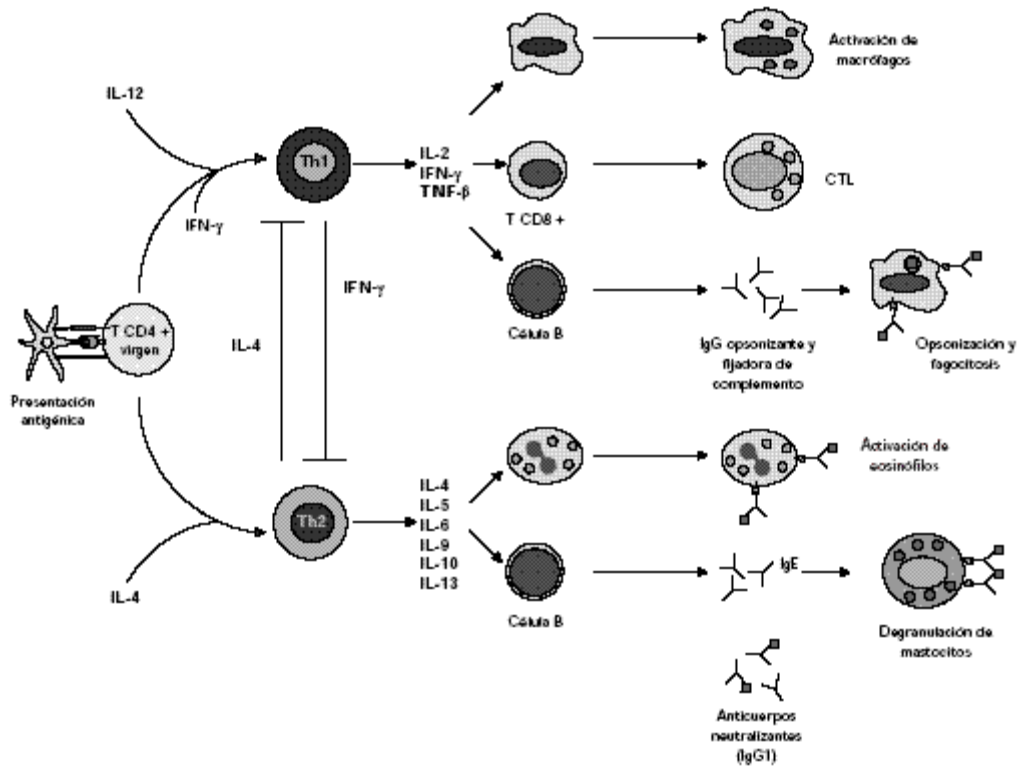


FIGURA 1. FUNCIONES EFECTORAS DE LAS SUBPOBLACIONES T CD4+ (TH1 Y TH2). MODIFICADO DE ABBAS Y COLABORADORES, 1996<sup>5</sup>

## Cambios asociados a la edad (27)

- Disminución timo, de linfocitos T y de proliferación de linfocitos.
- Disminución de interleukinas: IL-2 .
- Aumento de interleukinas: IL-4, IL-6, IL-10.
- Aumento de TN alfa y de PGE-2
- Sensibilidad retardada disminuida.
- Incremento de autoinmunidad.

### ⊙ NEUTROFÍLOS :

- n° es constante.
- Reconocimiento es constante.
- Eficiencia para destrucción disminuye.
- Actividad bactericida.
- Viscosidad de membrana aumenta.

◎ **MACRÓFAGOS:**

- **Fagocitosis Disminuye.**
- **Presentación de Atg. Clase MHC II.**
- **Defecto en la Activación CD4+.**

◎ **NK cells:**

- El N° se incrementa con la edad.
- ↓ Citotoxicidad.
- ↓ Producción de citoquinas.
- ↓ IL-2 esta dado por ↑ NK.

Estos son los cambios que se producen con la inmunosenescencia pero se asocian a esto los cambios hormonales, que en la vejez pueden contribuir en parte a algunas de las alteraciones del sistema inmune. La deficiencia de andrógenos y estrógenos puede aumentar la producción de IL-6 ya que ambas hormonas regulan la expresión del gen de esta citoquina.(28),(29)

**Los cambios en la Inmunidad celular son:**

- Aumento de: a) Linf. T HLA-DR+.  
b) Linf. T inmaduros (CD2+CD3-).  
c) Linf. T memoria (CD45RO).
- Disminución: a) CD4 (Th2 altos y Th1bajos), CD8 disminuyen levemente.  
b) Respuesta in vitro a mitógenos fitohemaglutinina.  
c) Reacción de hipersensibilidad retardada.  
d) CD28 en la poblaciones linfocitarias. Celulas NK  
e) Interleuquina 2 y la sensibilidad de los receptores IL2.

**Los cambios con la Inmunidad Humoral:**

- a) Inmunoglobulinas Normal o Aumentada.
- b) Disminución de la Rta. Antígena específica
- c) Afinidad por el Atg disminuida.
- d) Autoanticuerpos aumentados.

A pesar de los cambios descritos la inmunosenescencia no es sinónimo de inmunodeficiencia sino de desregulación inmunológica.

Esta desregulación se debe a las alteraciones del pool de Linfocitos T(LT) como consecuencia de:

- a) Involución del Timo.
- b) <disminución de la fosforilación intracelular del It inducida por activación.
- c) Alteración en la síntesis de citoquinas-
- d) Acumulación de LT de memoria senescentes.
- e) Alteraciones en la presentación antigénica.
- f) Acumulación del daño cromosomal.

En cuanto a la Inmunidad Humoral la mayoría de los cambios asociados a la edad, se producen en la membrana de los Linfocitos B (LB) por los anticuerpos expresados en estos (30) y secretados a la periferia y no por disminución de la población o de la actividad de los mismos.

La mayoría de los estudios demuestran que la calidad de los anticuerpos más que la cantidad se encuentra alterada. Esto hace que la respuesta adaptativa a las infecciones o inmunizaciones se encuentra disminuida. Esto quedo demostrado en la respuesta de anticuerpos específica a la vacunación contra salmonella, neumococo, toxoide tetánico e influenza, donde los anticuerpos específicos se encontraban disminuidos; asociándose a la incapacidad de producir Anticuerpos específicos contra Antigenos inmunizantes(30),(31).

Estos cambios descritos son los que marcan el proceso de inmunosenescencia que se produce con los ancianos; aunque por otro lado, se asocia la depresión de la respuesta inmune en los ancianos con la mala nutrición protéico-calórica (DPC) (32), (33).

Hay una relación muy íntima entre nutrición e inmunidad, quedando demostrado que los déficit nutricionales en los ancianos sanos, incluso en aquellos con parámetros antropométricos y bioquímicos normales; al estudiar los niveles de micronutrientes en los depósitos de los tejidos está disminuido por tener ingestas diarias insuficientes(34). Por lo que si persiste esta situación el déficit de los mismo condicionaría una disfunción del sistema Inmunológico, quedando esto demostrado en varios estudios (35), (36), (37).

## Cambios producidos por el envejecimiento

En la vejez se producen diferentes cambios tanto a nivel del sistema inmunológico como hemos descrito, y también en los diferentes órganos que lo hacen más vulnerable a las infecciones, como lo son:

**Aparato digestivo:** La deglución es un proceso que comprende 3 fases neuroanatómicas: oral, faríngea y esofágica. La deglución se modifica con el envejecimiento. Los cambios en la fuerza de los músculos esqueléticos y la reducción de la función masticatoria alteran la fase oral de la deglución. Además, los ancianos experimentan disminución de la presión lingual con mayor tejido conectivo en el cuerpo de la lengua, siendo necesarios múltiples movimientos de lengua en la fase oral. El deficiente control del bolo alimentario puede producir aspiración antes del inicio de la deglución faríngea. Durante la fase faríngea, los ancianos requieren varias degluciones para movilizar el bolo. Si bien se mantiene el peristaltismo esofágico

primario, el secundario está disminuido o ausente en los ancianos. Estas anomalías en la fase faringo-esofágica prolongan el período de alimentación y aumentan el residuo faríngeo.

Algunas enfermedades neurológicas que pueden ocasionar disfagia aumentan el riesgo de NPA. El ictus agudo es la causa más común de disfagia; entre el 50% y 80% de los pacientes presentan dificultades en la deglución.

El reflujo gastroesofágico es otro factor de riesgo de aspiración en los ancianos, producido por la reducción en la presión del esfínter esofágico inferior. Los fármacos que suelen recibir los ancianos y ciertas patologías reducen la presión de este esfínter. La presión del esfínter esofágico superior disminuye con el envejecimiento y durante el sueño. Además, muchos ancianos sanos experimentan una elevada incidencia de peristaltismo esofágico anómalo que altera el aclaramiento del reflujo.

La saliva contiene bicarbonato que neutraliza al ácido gástrico. La producción de saliva puede verse afectada por enfermedades y por fármacos que inducen xerostomía. Estas circunstancias favorecen un medio ambiente favorable para el crecimiento de colonización patógena orofaríngea.

La patología dental y oral incrementa el nivel de bacterias en la saliva y altera la composición de la flora salival.

A su vez la desnutrición y la alimentación por sonda nasogástrica favorecen la colonización de la orofaringe.

Otros de los factores que favorecen las infecciones es la elevada prevalencia de gastritis atrófica, con aclorhidria, que eleva el pH siendo un factor de riesgo para la colonización de bacterias.

**Aparato Respiratorio** El envejecimiento no sólo afecta a las funciones fisiológicas de los pulmones, también a la capacidad de defensa.

- Las alteraciones debidas a la edad en la ventilación y la distribución de los gases se deben a alteraciones de la distensibilidad de la pared torácica, como la pulmonar. Con la edad la fuerza de los músculos respiratorios es menor. También existe rigidez, pérdida de peso y volumen, y eso produce un llenado parcial de los pulmones. Existe una disminución del número de alveolos y eso provoca dilatación en los bronquiolos y conductos alveolares. Hay alteraciones en el parénquima pulmonar debida a la pérdida del número y del calibre de los capilares interalveolares con una disminución del PO<sub>2</sub>, afectando a la ventilación pulmonar y difusión alveolo capilar.

- La distensibilidad de la pared torácica disminuye de manera gradual al avanzar la edad, probablemente como consecuencia de la osificación de las articulaciones condrocostales, el incremento del diámetro ánteroposterior del tórax, la cifosis y el aplastamiento vertebral .

- Las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia disminuyen con la edad, por este motivo los ancianos son más vulnerables a la reducción de los niveles de Oxígeno.

**La piel** hay cambios como lo es el adelgazamiento de la epidermis, la dermis pierde vascularización y elasticidad y la hipodermis esta atrófica. Las células de Langerhans se encuentran disminuidas, deteriorándose las defensas contra las infecciones.



**Aparato genitourinario** se observa con frecuencia residuo vesical en el hombre y en la mujer la flora lactobacilar es sustituida por germen potencialmente patógenos. (38).

**SNC** la pérdida de neuronas es sustituida por glía dando lugar a gliosis, con disminución del número de dendritas, sinapsis y pérdida de la neuroplasticidad. La disminución de la densidad vascular y atrofia vascular favorecería el aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica explicando la mayor susceptibilidad en los ancianos a las infecciones meníngeas.

Como también el deterioro cognitivo del anciano lleva a que los signos de alarma no se evidencien y las medidas adoptadas pueden ser tardías.

El Sistema Nervioso Autónomo pierde competencia con la edad, en la termorregulación (hipotermia), como así también en la adaptación rápida a cambios posturales.

Estos cambios son los que favorecen las infecciones y a su vez el retardo en reconocerlas ya que la presentación de los procesos infecciosos en el anciano no es típica, al no presentar fiebre (en muchos casos), su deterioro cognitivo ( si lo hubiera) hacen que un proceso infeccioso banal lo lleve a cuadros graves que pueden terminar con su vida.

Todos estos Factores de Riesgo hacen que la potencialidad de presentar un proceso infeccioso en el anciano se incremente y sumamos a esto las características atípicas de la presentación de las infecciones hacen que pongan en riesgo la vida, si no se toman las medidas adecuadamente y en forma rápida.

No pudiendo dejar de lado la importancia que tiene el estado nutricional del anciano ya que las estadísticas mundiales muestran un deterioro nutricional en la mayoría de este grupo etario, provocando otro factor más de riesgo a las infecciones.

## **Medio Ambiente**

Tanto los Centros de Agudos ( Hospitales, Sanatorios) como de Crónicos (RLE) son los que tiene mayor incidencia en la infecciones intrahospitalarias. Pero últimamente en los centros de rehabilitación, de Hemodialisis y las Internaciones domiciliarias también se han observado un aumento de las infecciones, por lo que muchos autores prefieren dejar de lado el termino "Infecciones intrahospitalarias" por el más amplio "Infecciones Relacionadas con Centros Sanitarios". Este medio ambiente es el que se transforma en el nicho donde los germen al estar sometidos a tratamientos antibióticos, inician una serie de cambios micro y macroevolutivos que determinan un reordenamiento casi completo de segmentos de ADN de un cromosoma bacteriano, logrando estos nuevos gérmenes hacerse resistente a los ATB. Es por esto, que a pesar de la evolución en el desarrollo nuevos antibióticos, las bacterias por medio de los mecanismos de resistencia bacteriana van manteniendo su patogenicidad.

Por lo tanto, si el complejo Agente- Medio Ambiente encuentra en el Huésped un deterioro de su inmunidad-nutrición o la suma de factores del envejecimiento hacen posible la mayor incidencia de infecciones en los ancianos.

## CAPITULO III

### Objetivo del Trabajo de Campo

Nos encontramos con una población mayor de 60 años en un país con una transición demográfica del 13% de su población, que a su vez tiene una expectativa de vida de 76,52 años de la población total. Si consideramos que esta población es la que tiene una mayor demanda de atención médica va ser también la más expuesta a las IH. Considerando que en nuestro país el 2,5% de este grupo etario se encuentra internado en RLE; la necesidad de conocer cuál es el impacto de la colonización nasal por SAMR en esta población motivo este trabajo.

### Metodología

El universo objeto de estudio del presente trabajo , son 300 residentes de una Residencia Geriátrica privada de la CABA, que cuenta con habitaciones dobles y simples con baño privado, distribuidas en 3 plantas y con lugares comunes amplios y muy bien iluminados .

El tamaño de la muestra analizada para el presente estudio, fue de 70 residentes (23% del total) que fueron tomados en forma aleatoria; para los cuáles se recabó y sistematizó información demográfica (edad y sexo), padecimiento de co-morbilidades (diabetes, enfermedades cardiovasculares, problemas psiquiátricos, cáncer, problemas respiratorios, etc.). Se tomó también como factor de riesgo si el residente había estado internado en los últimos 6 meses.

Otros factores que se consideraron fueron, si se encontraba con sonda vesical y si recibió antibióticos previamente.

A los residentes seleccionados se les recogieron muestras de hisopado nasal para detectar colonización con SAMR y poder analizar los factores de riesgo asociados y sus consecuencias (principalmente sobre el riesgo de mortalidad).

Para el hisopado nasal se utilizó como técnica frotar en las dos narinas el hisopo girando sobre la mucosa y luego cultivarlo en medio para *Staphiloccocus* .

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa de STATA/SE 10.0. Para analizar los factores de riesgo de mortalidad prematura y de colonización con SAMR, se estimaron modelos de regresión logística con variables dependientes: **“probabilidad de muerte”** y **“probabilidad de hisopado positivo”** respectivamente. Los resultados de dichas estimaciones permiten identificar aquellas variables que afectan las probabilidades mencionadas desde el punto de vista estadístico, controlado por variables de interés como la edad y el sexo.

## Resultados

El principal resultado observado del análisis estadístico indica que los residentes colonizados con SAMR presentan un riesgo de mortalidad significativamente superior respecto de aquellos con resultados negativos del hisopado

En la Tabla 1 podemos observar el resultado de la estimación logística de la probabilidad de muerte. El resultado del coeficiente estimado para variable **“hisopado positivo”**, indica que para aquellos pacientes colonizados con SAMR la probabilidad de fallecimiento es significativamente mayor (controlado por sexo y edad).

Por su parte, los pacientes oncológicos también presentan un alto riesgo de mortalidad comparado con los pacientes con otras patologías o con ninguna (dado el valor para el coeficiente estimado de dicha variable)

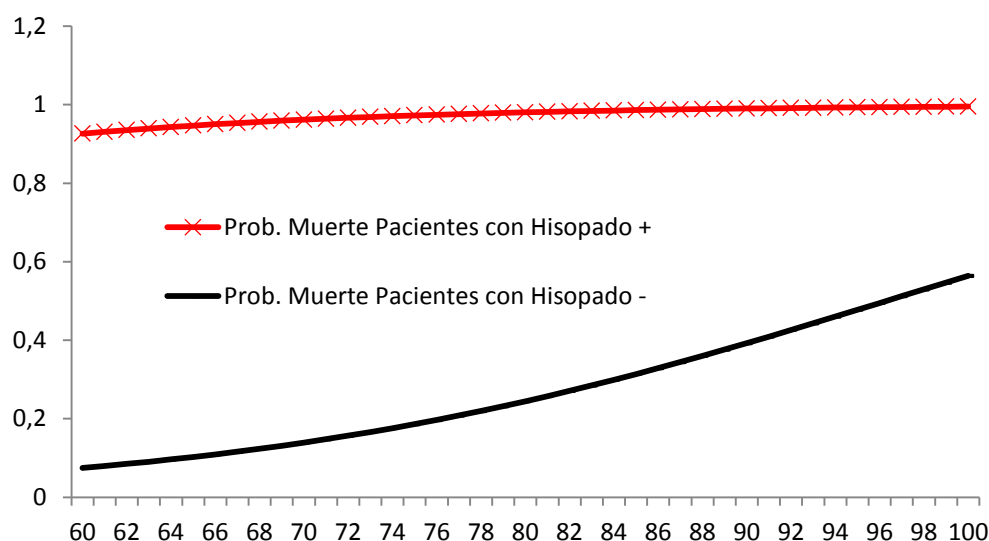
**Tabla 1: Estimación Logit de la Probabilidad de Muerte**

<b>Variable Dependiente: Probabilidad de Muerte</b>	<b>Coeficiente de Regresión</b>	<b>Error Estándar</b>	<b>z</b>	<b>P-Value</b>
<b>Sexo (0=hombre, 1=mujer)</b>	-2,62**	1,33	1,97	0,05
<b>Edad</b>	0,07	0,08	0,82	0,41
<b>Hisopado positivo</b>	5,05***	1,57	3,21	<b>0,00</b>
<b>Oncológico</b>	3,07*	1,77	1,73	0,08
<b>Constante</b>	-1,42*	8,05	-1,76	0,08

Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios

La figura 1 muestra la probabilidad de fallecimiento por edad ( a partir de los 60 años) para los residentes con resultados positivos del test de hisopado nasal (línea roja con marcas) y para los pacientes con resultados negativos del test (línea negra continua. Se puede observar que la probabilidad de fallecimiento es mucho mayor entre los residentes con hisopado nasal positivo para SAMR con respecto a los que presentaron un hisopado nasal negativo.

**Figura 1- Probabilidad de Fallecimiento según Resultado Hisopado**



Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios.

A su vez se busco analizar los factores que explicarían el mayor riesgo de estar colonizados con SAMR. Los resultados se muestran en las Tablas 2 a 5.

La internación por causa infecciosa (ver Tabla 2), el hecho de haber estado internado en los últimos 6 meses en instituciones de agudos (tabla 3), haber tenido sonda vesical (tabla 4) y el uso de antibióticos de espectro ampliado (tabla 5) serían todos factores que incrementan de forma significativa el riesgo de colonización con SAMR.

**Tabla 2: Estimación Logit de la Prob. de Resultado Positivo Hisopado**

Variable Dependiente: Hisopado+				
	Coef.	Std. Err.	z	P>z
Edad	0,03	0,06	0,56	0,58
Sexo	-0,23	0,87	-0,27	0,79
Internado por causa infecciosa	2,93	0,91	3,22	0,00
Constante	-5,09	4,98	-1,02	0,31

[Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios](#)

**Tabla 3: Estimación Logit de la Prob. de Resultado Positivo Hisopado**

Variable Dependiente: Hisopado+				
	Coef.	Std. Err.	z	P>z
Edad	0,02	0,04	0,38	0,71
Sexo	-0,25	0,67	-0,37	0,71
Internado los últimos 6 meses	1,49	0,72	2,07	0,04
Constante	-3,63	3,70	-0,98	0,33

[Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios](#)

**Tabla 4: Estimación Logit de la Prob. de Resultado Positivo Hisopado**

Variable Dependiente: Hisopado+	Coef.	Std. Err.	z	P>z
Edad	0,01	0,04	0,20	0,84
Sexo	0,20	0,75	0,26	0,79
Sonda Vesical	1,88	0,99	1,90	0,06
Constante	-2,68	3,85	-0,70	0,49

[Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios](#)

**Tabla 5: Estimación Logit de la Prob. de Resultado Positivo Hisopado**

Variable Dependiente: Hisopado+	Coef.	Std. Err.	z	P>z
Edad	0,02	0,05	0,35	0,72
Sexo	-0,35	0,72	-0,49	0,63
Recibió ATB	2,87	1,08	2,66	0,01
Constante	-4,77	4,17	-1,14	0,25

[Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios](#)

Por último, es significativo el hecho que de todas las comorbilidades, la enfermedad del tracto respiratorio, es la única que aparece relacionada (positivamente) con la mayor probabilidad de un hisopado nasal positivo (tabla 6).

**Tabla 6: Estimación Logit de la Prob. de Resultado Positivo Hisopado**

Variable Dependiente: Hisopado+	Coef.	Std. Err.	z	P>z
Edad	0,03	0,05	0,67	0,50
Sexo	-0,05	0,70	-0,07	0,94
Respiratorio	1,74	0,71	2,46	0,01
Constante	-4,75	4,16	-1,14	0,25

Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios.

## Discusión

Siempre se consideró que los pacientes derivados de geriátricos si se internaban con un proceso infeccioso, se lo debía considerar como una infección intra-hospitalaria, quedando demostrado que los pacientes de las instituciones de larga estancia son un reservorio natural para el SAMR (3).

Pero el hecho que estos pacientes, al tener un hisopado positivo por este microorganismo, tengan una probabilidad estadísticamente significativa mayor de fallecer, da una dimensión del significado de realizar una vigilancia epidemiológica en estas Instituciones de salud. Ya que se trata de una población vulnerable y que se los interna para dar una mayor protección y cuidado, pero resulta que si los cuidados no son tales, terminan siendo gravemente perjudicados por la misma institución que los iba a proteger.

Como hemos observado los factores de riesgo descrito se cumplen estadísticamente en forma significativa; por lo tanto, se propone realizar todas las medidas como para prevenir en lo posible dicha colonización.

La observación que el uso de antibióticos es un factor de riesgo, es importante para no prescribir en forma displicente dicha terapéutica y que cuando se la indique sea estrictamente necesaria y dirigida al foco y microorganismo en cuestión.

Así mismo, como la colocación de las sondas vesicales, que en nuestro trabajo se lo tomó como ejemplo por ser de los dispositivos invasivos el más frecuente en uso, no debemos olvidarnos de las Sonda nasogastricas/gastrostomías para alimentación; ya que los mismo no siempre se indican con la máxima necesidad del paciente y esto, por lo expuesto, deriva en un hecho irreversible para el paciente.

Debido a que la infección con el SAMR en la mayoría de los paciente se adquiere en el ámbito hospitalario y, otro porcentaje, por el contacto con portadores sanos, deberá tenerse en cuenta al admitir un residente derivado de estos centros de salud (ya que queda demostrado el alto riesgo de colonización de estos residentes).

También es muy importante resaltar que, según los resultados de nuestro estudio, los residentes que están en contacto con un residente colonizado, corren serio riesgo de ser infectado. Ello a su vez incrementa la probabilidad de una internación por una causa infecciosa y la internación por causa infecciosa incrementa el riesgo de fallecer (tabla 7).

**Tabla 7: Probabilidad de Fallecimiento e Internación por Causa Infecciosa**

<b>Variable Dependiente:</b>				
<b>Muerte</b>	<b>Coef.</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>
<b>Edad</b>	0,04	0,06	0,69	0,49
<b>Sexo</b>	-1,95	0,91	-2,13	0,03
<b>Cancer</b>	2,07	1,46	1,42	0,16
<b>Internación causa infecciosa</b>	2,87	0,99	2,91	<b>0,00</b>
<b>Constante</b>	-5,76	5,15	-1,12	0,26

Fuente: Elaboración propia en base a datos primarios

Entre los principales hallazgos de este estudio cabe resaltar el mayor riesgo de mortalidad entre los residentes con hisopado nasal positivo por SAMR (con respecto a los que presentaron un hisopado nasal negativo) y el mayor riesgo de colonización con SAMR entre los pacientes internados por una causa infecciosa.

## **Conclusiones**

Las infecciones intrahospitalarias constituyen uno de los principales problemas que enfrentamos en la actualidad y a pesar del tiempo transcurrido desde que se observó la resistencia antibiótica, principalmente del Staphylococcus aureus a la meticilina, este microorganismo, sigue siendo el principal responsable de las infecciones en el ámbito hospitalario con consecuencias dramáticas.

Pero además, la forma de transmisión más común de este germen, es a través de la colonización de las fosas nasales; donde encuentra un hábitat ideal para su

subsistencia por la humedad, temperatura y nutrientes; como también lo son las manos de los profesionales que asisten a estos pacientes.

Por lo tanto, los pacientes que estuvieron en un ámbito hospitalario y sobre todo si estuvieron en Terapia Intensiva, tienen un alto riesgo de estar colonizado con SAMR. Los datos aportados por National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report con datos consignados desde 1992 a 2004 en Estados Unidos en las Salas de Terapia Intensiva se encontró un rango entre 20% y 67,9%, con una mediana de 48,1% de SAMR. Lo que demuestra la alta prevalencia de este germen en el ámbito hospitalario.(39)

A pesar que en la bibliografía se tiene en cuenta, a las Residencias de Larga Estancia, por su epidemiología, como lugar de reservorio de gérmenes intrahospitalarios, no se encuentran demasiados trabajos que investiguen si la colonización nasal, en los ancianos le provoca alguna consecuencia negativa.

Debido a que se trata de una población vulnerable, por los factores de riesgo que presentan para las infecciones, como lo son las comorbilidades, el deterioro cognitivo, estado nutricional e inmunitario de un gran número de residentes que viven en las residencias geriátricas. Todos esos factores, tienen una alta probabilidad de internación en centros de agudos o son derivados de esos centros, cerrando un círculo perjudicial para ellos.

Como hemos podido observar, el envejecimiento produce una disfunción del sistema inmunitario (Inmunosenescencia) que tiene una íntima relación con el estado nutricional del anciano; por lo tanto, en un país con un índice de pobreza muy por encima de los países del primer mundo hace suponer que las consecuencias de esta condición social agrava el problema.

Sí además, los cambios propios que se producen en el organismo por el propio envejecimiento, explica la vulnerabilidad que presentan los ancianos a las infecciones. Esto explicaría, los motivos por los cuales la colonización nasal por SAMR en los ancianos que estuvieron en un ámbito hospitalario presentan una alta probabilidad de fallecer, aun por encima de la edad, sexo y de las comorbilidades que presentan.

Este hecho es tan impactante, que hace que todas las medidas que se tomen están bien justificadas y se transforma en una obligación moral hacer cumplir las normas de bioseguridad pertinentes, para evitar que otros residentes se colonicen por estar en contacto con residentes con hisopados positivos para SAMR.

A continuación se indican algunas recomendaciones que se desprenden de dichos resultados:

1-Solicitar previo a la admisión a las Residencias de Larga Estancia, un hisopado nasal para SAMR si el anciano viene derivado de instituciones de agudos (hospitales, sanatorios, etc.). Si el Hisopado es positivo se deberá mantener un aislamiento de contacto y realizar decontaminación con mupirocina. Se aplica en el vestíbulo nasal 3 veces por día, durante 5 días y se discontinúa. A las 96 hs se puede realizar un hisopado de control, si es negativo se levanta el aislamiento.

2-Evitar la colocación de dispositivos invasivos salvo indicación estricta.

3-Evitar el uso de antibióticos, salvo en casos estrictos y control posterior de colonización.

4-Cumplimiento de las medidas de bioseguridad siendo la más importante el lavado de manos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Navarrete-Navarro S, Rangel-Fauto MS. Las infecciones nosocomiales y la calidad de atención médica. *Salud Pública Mexico* 1999;41 suppl 1:S64-S68.
- 2- Jarvis WR. Selected aspect of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hospital Epidemiology* 1996;17:552-557.
- 3- Carl Suetens, Luc Niclaes, Beatrice Jans, Jan Verhaegen, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization with Higher Mortality in Nursing Home Residents with Impaired Cognitive Status. *JAMA* 2006; 296: 1854-1860, 2006.
- Mundy L, Fraser V. Determining the cost-effectiveness of hospital epidemiology and infection control programs. Glen Mayhall, *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999. pp. 1437-1443.
- 4-J. Am Geriatric Soc 54: 1854-1860, 2006), (*Journal of the American Geriatrics Society*. 57 (4) :620-626, abril de 2009.
- 5-Lersourd B. Protein Undernutrition as the major cause of decreased immune function in the Elderly: Clinical and Functinational Implicatons *Nutrition Rev* 1995; 53(4): S86-S94.
- 6- A Karabay, MT Otkun, MT Yavuz, M Otkun. Nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-suscetible *Staphylococcus aureus* in nursing home residents in Bolu, Turkey.
- 7- Samuel Ponce de Leon. *Manual de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias*.1996; pag.17.
- 8-Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB et al. Extra Charges and Prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981;70:51.
- 9-Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions for Nosocomial Infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:28-40.
- 10-Palombarini S, Gardella N, Tuduri A, Figueroa S, Sly G, Corazza R, Infecciones Adquiridas en la Comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital de agudos. *Rev. Arg. De Microbiología* (2007) 39: 151-155.
- 11- Broseta A, Chaves F, Rojo p, Otero J. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del surde Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:31 35.



- 12-Coombs G, Nimmo G, Bell J, Huygens F, O'Brien F, Malkowski M, et al. Genetic diversity among community methicilin- resistant *Staphylococcus aureus* strains causing outpatient infections in Australia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4735-43.
- 13-Durand G, Bes M, Meugnier H, Enright M, Forey F, Liassine N, et al. Detection of New methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* clones containing the Toxic Shock Syndrome Toxin 1 gen responsible for hospital and community- acquired infections in France. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 847-53.
- 14-Kaplan S, Hulren K, Gonzalez B, Hammerman W, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infec Dis* 2005; 40: 1785-91.
- 15- Wyllie D, Iadrón D, Peto T (2006). "Mortalidad después *Estafilococo áureo* bacteremia en dos hospitales en Oxfordshire, 1997-2003: estudio de la cohorte". *BMJ* **333** (7562): 281. doi:10.1136/bmj.38834.421713.2F. PMID 16798756.
- 16-Valdovogel F, Cocos Grampositivos. Enfermedades Infecciosas. Principios y Practicas. Mandell, Douglas Bennett 1997. 173:1963-1966.
- 17- Barber M, Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol*. 1961; 14:385.
- Cafferkey MT, Coleman D, Mc Grath B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin 1974-84. *Lancet* 1985- 2:705-8.
- 18- Fridkin S, Hageman J, Morrison M, Thomson Sanza L, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
- 19-Mayer K, Opal S, Medeiros A. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos. Enfermedades Infecciosas Principios y Practicas. Mandell, Douglas y Bennett , 4° edición, 1997. 13: 236-240.
- 20- Macias Nuñez F, Lopez Novoa F, Paz Bouza F Biología del Envejecimiento Tema 1. Geriatria desde el principio 2° Edición 2005 pag. 15.
- 21-Le Maout J, Weskler M,. Effect of age on immunity selectio of the cell B repertoire and B-cell Devenlopement. *Immunologica rfeviews* 1997, 16: 115-126.
- 22-Caruso C, Candore G, Colonna Romano G, Lio D, Bonafé M, Valensin S, Franceschi C. Inmunogenética de la longevidad polimorfismo complejos pertinentes para el control de la longevidad humana? Una revisión de los datos de la literatura. *Mech Ageing Dev y*. 2001;**122**:445-462.
- 23-Piscoya J, Rodriguez J. Inmunidad e Inmunosenecencia. Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos ISSN 1025-5583 Vol. 57, N°4-1996.
- 24-Ritter MA, Crispe IN. Structure and Functio in the Thymus pag 23-24, IRL Press-Oxford University Press 1992, Oxford.
- 25-Counter CM, Gupta j, Harley CB,. Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies, *Blood*. 1995 May 1: 85(9):2315-20.
- 26-Fosell M. Cell senescence in human aging and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Apr; 959:14-23.

27- GERIATRICS REVIEW SYLLABUS 6 EDITION 2007. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY

28-Ershler WB, Keller EJ. Age associated increased interleukin-6 gene expression late life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-270.

29-Jilka RL. Cytokines, bone remodeling and estrogen deficiency: A 1998 update. *Bone* 1998; 23: 75-81.

30-Le Maoult J, Szabo P, Weskler M. Effect of age on humoral immunity, selection of the B cell repertoire and B-cell development. *Immunological reviews* 1997; 160:115-126.

31-Yung R, Change immune function with age. *Rheumatic disease clinics of North America* 2000; 26:455-473.

32-Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged >90 years. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:590-98.

33- Thurnham DL. Micronutrients and Immune Function: some recent developments. *J Clin Pathol* 1997; 50:887-891.

34- Wood RJ. Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *J Nutr* 2000; 130: 1350S-S4.

35-Penn ND, Purkins L, Kelleher J, Heatley RV, Mascie-Taylor BH. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Ageing* 1991; 20:169-74.

36-Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992; 340:1124-27.

37-Chin a Paw M, De Jong N, Pallast E, J. Immunity in frail elderly: a randomized controlled trial of exercise and enriched foods. *Med Sci Sports Exere* 2000; 32(12):2005-11.

38- Mazarbeitia J. Algunas consideraciones sobre la patología infecciosa en el paciente geriátrico. En: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Infecciones en los Ancianos*. Barcelona: Glosa Ediciones, 1999; p. 11-23.

39-National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-485.)