



Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General de Zona 3
Centro de Ciencias de la Salud



“Asociación entre la suplementación con Vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del IMSS, OOAD Aguascalientes”

Tesis presentada por

Gabriela Preza Ruiz

Para obtener el grado de especialista en

Medicina Interna

Asesor

Dra. Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez

Aguascalientes, Ags a 05 de mayo del 2025



CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS, A 28 DE ABRIL DE 2025

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.1, AGUASCALIENTES

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de MEDICINA INTERNA del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DRA GABRIELA PREZA RUIZ

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

"ASOCIACIÓN ENTRE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO EN ADULTOS MAYORES CON FRAGILIDAD DERECHOABIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 3 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA AGUASCALIENTES"

Número de Registro: R-2025-101-069 del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: TESIS.

La DRA GABRIELA PREZA RUIZ asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los trámite correspondientes a su especialidad, Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

Dra. Lourdes Andrade Navarro
COORDINADOR DELEGACIONAL DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL
MAT. 59011133

DRA. LOURDES ANDRADE NAVARRO

COORDINADORA DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL
OOAD AGUASCALIENTES

ATENTAMENTE:

DR. JAIME AZUELA ANTÚÑA

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD
OOAD AGUASCALIENTES

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
OOAD AGUASCALIENTES

DRA. ELIZABETH GUADALUPE HERNÁNDEZ INFANTE

COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 IMSS

DR. AURELIO GIL RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 IMSS

DRA GEORGINA LIZETH VILLAGRANA GUTIÉRREZ
ASESOR DE TESIS E INVESTIGADOR PRINCIPAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 1 IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 JESÚS MARÍA



CARTA DE CONCLUSIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS, A 05 DE MAYO DE 2025



DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de MEDICINA INTERNA del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DRA GABRIELA PREZA RUIZ

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

“ASOCIACIÓN ENTRE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO EN ADULTOS MAYORES CON FRAGILIDAD DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 3 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA AGUASCALIENTES”

Con Número de Registro **R-2025-101-069** del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

La **DRA GABRIELA PREZA RUIZ** asistió a las asesorías correspondientes con su director de tesis y realizó las actividades para la realización del protocolo de investigación, con apego al plan de trabajo, dando cumplimiento a la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR

COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
OOAD AGUASCALIENTES



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **1018.**
H GRAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS **17 CI 01 001 038**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 01 CEI 001 2018082**

FECHA **Lunes, 28 de abril de 2025**

Maestro (a) Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **Asociación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) AGUILAR MERCADO VIRGINIA VERONICA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1018

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **101**.
H GRAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 01 CEI 001 2018082

FECHA **Lunes, 28 de abril de 2025**

Maestro (a) Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2025-101-069

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) CARLOS ARMANDO SANCHEZ NAVARRO
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101

← Submissions Being Processed for Author ⓘ

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
View Submission Author Status Correspondence Publishing Options Send E-mail	AGGP-D-25-00321	Association between vitamin D supplementation and the neutrophil-lymphocyte ratio in frail older adults enrolled in the General Hospital of Zone No. 3 of the IMSS, Decentralized Administrative Operation Body of Aguascalientes*	Jul 07, 2025	Jul 10, 2025	Under Review





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MEDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 22/07/25

NOMBRE: PREZA RUIZ GABRIELA **ID:** 310458

ESPECIALIDAD: EN MEDICINA INTERNA **LGAC (del posgrado):** ENFERMEDADES CRONICAS DEGENERATIVAS

TIPO DE TRABAJO: Tesis Trabajo práctico

TÍTULO: ASOCIACIÓN ENTRE LA SUPLEMENTACION CON VITAMINA D Y EL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO EN ADULTOS MAYORES CON FRAGILIDAD DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DEL IMSS, OOAD AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVIDENCIA SOBRE EL POSIBLE EFECTO DE LA SUPLEMENTACION CON VITAMINA D EN LA MODULACION DEL ESTADO INFLAMATORIO EN PERSONAS ADULTAS MAYORES CON FRAGILIDAD

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc.)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutoral, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo al tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conahcyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO:

MCB, E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento de lo Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo de Centro: ...Cuidar la ejecución normal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, (ver Art) reglamento de los cursos

Identificación de los investigadores

Investigador principal

M. en C. Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez

Categoría: Especialidad en Medicina Familiar. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud. Universidad Nacional Autónoma de México.

Lugar de trabajo: : Coordinación auxiliar médica de Investigación en salud. Hospital General de Zona numero 1

Adscripción: Órgano de operación Administrativa Desconcentrada de Aguascalientes

Dirección: Boulevard José María Chávez #1202, Lindavista. Aguascalientes, Aguascalientes, México. Código postal 20270

Teléfono de trabajo 4499139022 Ext. 41400

Teléfono particular: 4499112134

Matricula: 99013010

Correo electrónico: otaralizeth@gmail.com

ID ORCID 0000-0002-5795-6164

Investigador asociado:

Gabriela Preza Ruiz

Categoría: Residente de cuarto año en la especialidad de Medicina Interna

Lugar de trabajo: Hospital General de Zona numero 3, Jesús María Aguascalientes

Lugar de adscripción: Órgano de operación Administrativa Desconcentrada de Aguascalientes

Matricula 98012318

Teléfono: 2311533887

Correo: gabyprezaruiz@gmail.com

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN 7

2. MARCO TEÓRICO 8

 2.1 Estrategia de búsqueda de información 8

 2.2 Antecedentes científicos 10

 2.3 Antecedentes generales 26

 2.3.1 Fragilidad..... 26

 2.3.2 Modulación de la inflamación por la vitamina D 27

 2.3.3 Índice neutrófilo-linfocito (INL) 28

 2.3.4 Relación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito (INL) 28

 2.4 Marco conceptual 29

 2.4.1 Vitamina D 29

 2.4.2 Fragilidad..... 30

 2.4.3 Índice neutrófilo-linfocito (INL) 30

3. JUSTIFICACIÓN:..... 31

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: 33

 4.1 Pregunta de investigación..... 34

5. OBJETIVOS..... 35

 5.1 Objetivo general..... 35

 5.2 Objetivos específicos 35

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO: 36

 6.1 Hipótesis nula (H_0):..... 36

 6.2 Hipótesis alternativa (H_1): 36

7. MATERIAL Y MÉTODOS: 36

 7.1 Diseño de la investigación 36

 7.2 Población de estudio..... 36

 7.3 Población blanco 36

 7.4 Criterios de selección..... 37

 7.4.1 Criterios de inclusión 37

 7.4.2 Criterios de exclusión 37

 7.4.3 Criterios de eliminación..... 37

 7.5 Unidad de observación 37

 7.6 Unidad de análisis 37

 7.7 Técnica de muestreo 38

7.8 Tamaño de la muestra	38
7.9 Plan para la recolección y análisis de datos.....	38
7.10 Logística	39
7.11 Descripción del instrumento de recolección de información	40
7.12 Plan para el procesamiento de los datos	40
7.13 Plan de análisis estadístico.....	41
7.14 Operacionalización de variables	42
8. ASPECTOS ÉTICOS	61
9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	63
9.1 Recursos humanos:.....	63
9.2 Recursos materiales:	63
9.3 Recursos Financieros.	64
9.4 Factibilidad	64
9.5 Infraestructura.....	64
9.6 Conflicto de intereses	64
10. RESULTADOS.....	66
10.1 Distribución de características sociodemográficas	66
10.2 Distribución de comorbilidades en adultos mayores con fragilidad.....	67
10.3 Distribución de síndromes geriátricos en adultos mayores derechohabientes del HGZ No. 3 del IMSS, Aguascalientes	68
10.4 Distribución del uso de medicamentos en adultos mayores con fragilidad	70
10.5 Comparación de parámetros clínicos y hematológicos entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D	72
10.6 Comparación sociodemográfica y del desenlace clínico entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.	74
10.7 Comparación de características sociodemográficas y disminución del INL según grupo de suplementación con vitamina D.	76
10.8 Comparación de comorbilidades entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.	78
10.9 Comparación de estado funcional y síndromes geriátricos según suplementación con vitamina D.....	80
10.10 Comparación del uso de medicamentos entre personas suplementadas y no suplementadas con vitamina D	81
10.11 Asociación cruda entre características sociodemográficas y disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL)	84
10.12 Asociación cruda entre estado funcional/síndromes geriátricos y disminución del INL.....	86
10.13 Asociación cruda entre medicamentos y disminución del INL	89

10.14 Modelo de regresión logística multivariado: factores asociados a la disminución del INL	91
10.15 Modelo de regresión logística (backward stepwise) para la disminución del INL.	93
10.16 Comparación de AIC y BIC	95
11. DISCUSIÓN	96
11.1 Tabaquismo, alcoholismo y exposición a biomasa: asociación con la disminución del INL	103
11.2 Comorbilidades y su asociación con la disminución del índice neutrófilo-linfocito tras suplementación con vitamina D	104
11.3 Uso de medicamentos y su relación con la disminución del índice neutrófilo-linfocito	107
11.4 Limitaciones y recomendaciones:	109
11.4.1 Fortalezas	109
11.4.2 Limitaciones	109
11.4.3 Investigaciones futuras	110
12.CONCLUSIONES	112
13. GLOSARIO	113
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
15. ANEXOS	122
ANEXO A. Herramienta de recolección de datos	122
ANEXO B. Manual operacional	124
ANEXO C. Carta de no inconveniente	125
ANEXO D. Carta de excepción de consentimiento informado	126

Índice de tablas

Tabla 1. Operacionalización de variables sociodemográficas..... 42

Tabla 2. Operacionalización de variables clínicas y bioquímicas..... 44

Tabla 3. Operacionalización de variables de fragilidad y funcionalidad geriátrica 53

Tabla 4. Recursos materiales 63

Tabla 5. Cronograma de actividades 65

Tabla 6. Distribución de características sociodemográficas..... 66

Tabla 7. Distribución de comorbilidades en adultos mayores con fragilidad 67

Tabla 8. Distribución de síndromes geriátricos en adultos mayores 69

Tabla 9. Distribución del uso de medicamentos en adultos mayores con fragilidad 70

Tabla 10. Comparación de parámetros clínicos y hematológicos entre pacientes suplementados y no suplementados con Vitamina D 73

Tabla 11. Comparación sociodemográfica y del desenlace clínico entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D. 75

Tabla 12. Comparación de características sociodemográficas y disminución del INL según grupo de suplementación con vitamina D..... 77

Tabla 13. Comparación de comorbilidades entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D..... 79

Tabla 14. Comparación de estado funcional y síndromes geriátricos según suplementación con vitamina D..... 80

Tabla 15. Comparación del uso de medicamentos entre personas suplementadas y no suplementadas con vitamina D..... 82

Tabla 16. Asociación cruda entre características sociodemográficas y disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL)..... 85

Tabla 17. Asociación entre estado funcional/síndromes geriátricos y disminución del INL (OR crudo, IC95%)..... 87

Tabla 18. Asociación cruda entre medicamentos y disminución del INL (OR crudo, IC95%) 89

Tabla 19. Modelo de regresión logística multivariado: factores asociados a la disminución del INL..... 92

Tabla 20. Modelo de regresión logística (*backward stepwise*) para la disminución del INL 94

Tabla 21. Comparación de AIC y BIC..... 95

RESUMEN

Antecedentes: La fragilidad en adultos mayores se asocia con una mayor vulnerabilidad clínica e inmunológica, a menudo vinculada a inflamación crónica de bajo grado o "inflammaging". La vitamina D ha mostrado efectos inmunomoduladores potenciales, pero su relación con biomarcadores como el índice neutrófilo-linfocito (INL) aún no está completamente clara. El INL es un biomarcador accesible de inflamación sistémica.

Objetivo: Evaluar la asociación entre la suplementación con vitamina D y el INL en adultos mayores con fragilidad. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital General de Zona No. 3 del IMSS en Aguascalientes, México. Se incluyeron 388 adultos mayores frágiles (≥ 60 años), divididos en dos grupos: 194 que recibieron suplementación con vitamina D y 194 que no la recibieron. Se recolectaron datos sociodemográficos, clínicos, de comorbilidades, consumo de medicamentos y biomarcadores hematológicos. Se compararon valores de INL entre los dos grupos mediante pruebas estadísticas apropiadas. **Resultados:** La regresión logística multivariada mostró una asociación significativa entre la suplementación con vitamina D y una disminución en el INL (OR = 1.947; IC 95%: 1.27–2.98; $p = 0.002$). Esto sugiere que los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D tuvieron casi el doble de probabilidades de experimentar una reducción en el INL en comparación con los que no recibieron suplementación. **Conclusión:** La suplementación con vitamina D se asoció con niveles más bajos de INL en adultos mayores con fragilidad, lo que indica un posible efecto inmunomodulador de la vitamina D en la reducción de la inflamación sistémica en esta población vulnerable.

Palabras clave: vitamina D, fragilidad, adultos mayores, índice neutrófilo-linfocito, inflamación

ABSTRACT

Background: Frailty in older adults is associated with increased clinical and immunological vulnerability, often linked to chronic low-grade inflammation or "inflammaging." Vitamin D has shown potential immunomodulatory effects, but its relationship with biomarkers such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) remains unclear. NLR is an accessible biomarker of systemic inflammation.

Objective: To evaluate the association between vitamin D supplementation and NLR in frail older adults.

Methods: A retrospective cohort study was conducted at the General Hospital of Zone No. 3 of the Mexican Social Security Institute (IMSS) in Aguascalientes, Mexico. 388 frail adults aged 60 or older were included, divided into two groups: 194 who received vitamin D supplementation and 194 who did not. Data on sociodemographics, clinical status, comorbidities, medication use, and hematological biomarkers were collected. NLR values were compared between the two groups using statistical tests.

Results: Multivariate logistic regression showed a significant association between vitamin D supplementation and reduced NLR (OR = 1.947; 95% CI: 1.27–2.98; $p = 0.002$). This suggests that patients receiving vitamin D supplementation were nearly twice as likely to have a reduction in NLR compared to those who did not receive supplementation.

Conclusion: Vitamin D supplementation was associated with lower NLR levels in frail older adults, indicating a potential immunomodulatory effect of vitamin D in reducing systemic inflammation in this vulnerable population.

Keywords: vitamin D, frailty, older adults, neutrophil-to-lymphocyte ratio, inflammation.

1. INTRODUCCIÓN

La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por una pérdida progresiva de la reserva funcional del organismo y un aumento en la vulnerabilidad ante eventos adversos, lo que conllevando a mayor número de hospitalizaciones, discapacidad y mortalidad en adultos mayores. Numerosos estudios han identificado que la inflamación crónica de bajo grado y la deficiencia de vitamina D son factores clave en la progresión de este síndrome. En este contexto, el índice neutrófilo-linfocito (INL) ha surgido como un marcador hematológico accesible y confiable para estimar el estado inflamatorio sistémico, sin embargo, su utilidad como indicador de respuesta a intervenciones terapéuticas, como la suplementación con vitamina D, ha sido escasamente explorada. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), particularmente en el Hospital General de Zona No. 3 de Aguascalientes, no se cuenta con evidencia local sobre el impacto de dicha suplementación en el perfil inflamatorio de adultos mayores frágiles, lo cual representa un vacío en el conocimiento clínico que limita la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia. Evaluar esta relación resulta relevante para fundamentar el uso sistemático de vitamina D como parte del tratamiento integral de la fragilidad, especialmente en pacientes con insuficiencia o deficiencia documentada, contribuyendo así a mejorar los desenlaces clínicos y funcionales de esta población. El objetivo de este estudio es analizar si la suplementación con vitamina D se asocia con cambios en el índice neutrófilo-linfocito (INL) en adultos mayores diagnosticados con fragilidad, afiliados al Hospital General de Zona No. 3 del IMSS.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Estrategia de búsqueda de información

Se realizó la búsqueda sistemática avanzada de información en base de datos de PUBMED, con el objetivo de identificar los estudios que evaluaran la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito.

La estrategia de búsqueda incluye 3 componentes:

- Vitamina D: se utilizaron descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings) (MeSH) como vitamin D, Cholecalciferol, Hydroxycholecalciferols, Ergocalciferols, 25-Hydroxyvitamin D, 2 Dihyrotachysterol, vitamina D.
- Índice neutrófilo/linfocito: se utilizaron descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings) (MeSH) como Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR, INL, Índice Neutrófilo/Linfocito
- Fragilidad: se utilizaron descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings) (MeSH) como Frailty, Frailties, Frailness, Frailty Syndrome, Debility, Debilities.

Search: ((((((vitamin D[Title/Abstract]) OR (Cholecalciferol[Title/Abstract])) OR (Hydroxycholecalciferols[Title/Abstract])) OR (Ergocalciferols[Title/Abstract])) OR (25-Hydroxyvitamin D[Title/Abstract])) OR (2 Dihyrotachysterol[Title/Abstract])) AND ("neutrophil-to-lymphocyte ratio"[Title/Abstract] OR "NLR"[Title/Abstract] AND (((((Frailty[Title/Abstract]) OR (Frailties[Title/Abstract])) OR (Frailty Syndrome[Title/Abstract])) OR (Debility[Title/Abstract])) OR (Debilities[Title/Abstract]))

Se encontró un total de 50 artículos de los cuales se eliminarían 38 de las publicaciones por no cumplir con los criterios relacionados al protocolo de investigación, duplicados, o no contar con acceso libre.

La figura 1 presenta el diagrama de flujo del proceso de identificación, selección, evaluación de elegibilidad e inclusión de los estudios relevantes, siguiendo los lineamientos establecidos en la declaración PRISMA.

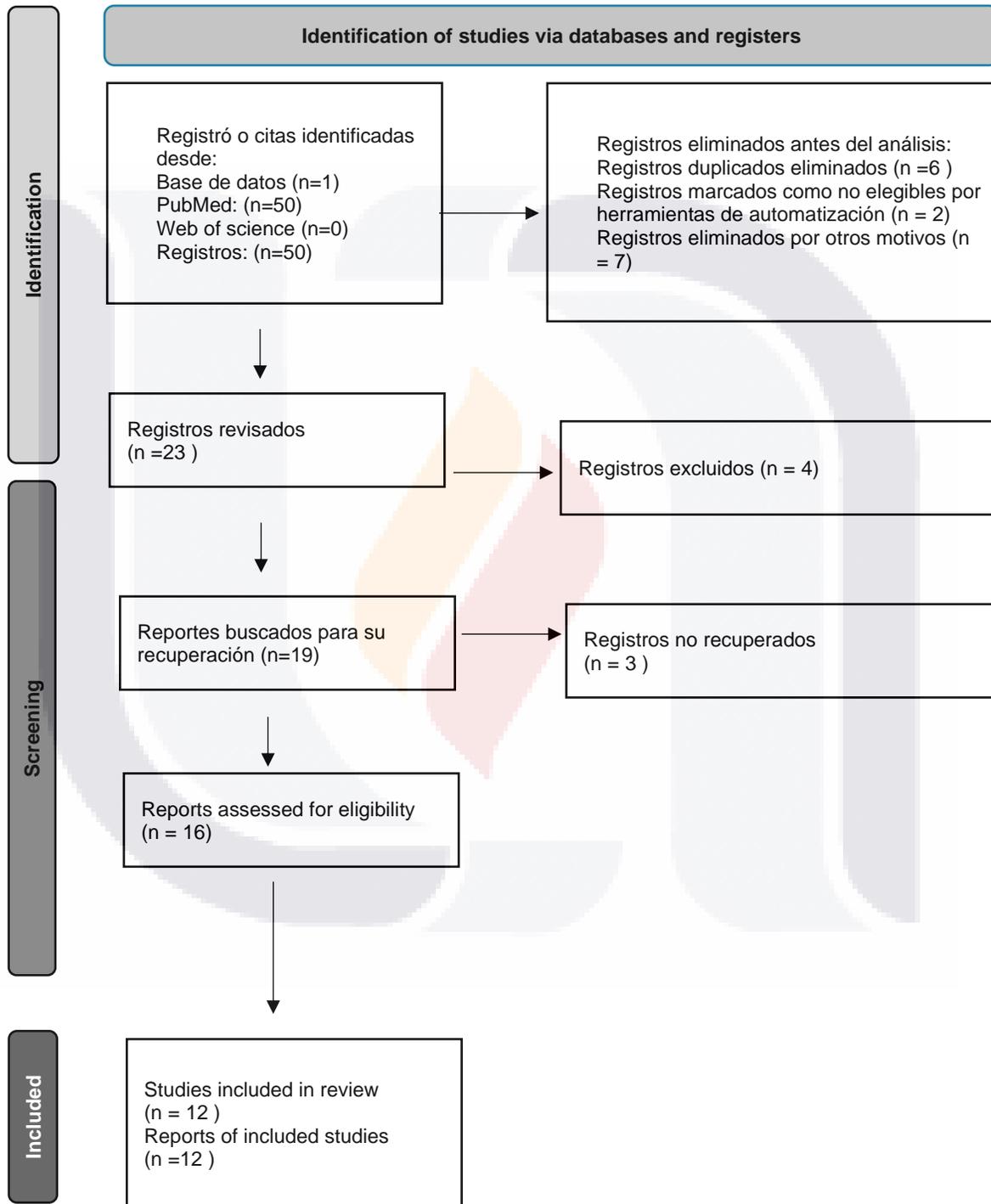


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda

2.2 Antecedentes científicos

A continuación, se describen múltiples estudios en diferentes regiones del mundo con diversos periodos de temporalidad y características de su población, así como los resultados que se obtuvieron para poder evidenciar el estado de conocimiento actual respecto al tema y el vacío en el conocimiento que existe.

En un estudio transversal realizado en 2016 por el Dr. Gotaro Kojima y la Dra. Marianne Tanabe en New Hampshire, EE. UU., se investigó la prevalencia de fragilidad y su relación con la deficiencia de vitamina D en hombres residentes de hogares geriátricos. (1). Con una muestra inicial de 302 residentes masculinos en el New Hampshire, de los cuales se excluyeron aquellos sin valores de Vitamina D medido dentro de los primeros 7 días, con más del 30% de variables de déficit faltantes o que recibían suplementos de vitamina D, quedando un total de 152 pacientes participantes. (1). El estudio se centró exclusivamente en hombres residentes de hogares geriátricos, con edad promedio de los participantes fue de 81.1 años (DE=8.1), la etnicidad del 91.4% de etnia blanca, mientras que el 8.6% pertenecía a otras etnias, respecto al estado civil el 45% de los participantes estaban casados, 35% viudos y 20% solteros o divorciados, respecto al nivel educativo 59.2% tenían educación secundaria o inferior, mientras que el 40.8% habían alcanzado estudios superiores. Respecto a la procedencia antes del ingreso el 70% provenía de hogares particulares, hospitales u otras instituciones. La fragilidad se midió mediante un índice de fragilidad (IF) a partir de 34 déficits, definiendo la fragilidad como un IF de 0.25 o superior y la deficiencia de vitamina D se definió como un nivel de 25(OH)D sérico inferior a 20 ng/ml. (1)

Los análisis de regresión logística mostraron que la fragilidad se asoció de manera significativa con la deficiencia de vitamina D (odds ratio [OR] = 2,50; IC 95%,1.04-6.01; p = 0,04) y con menores niveles de 25(OH)D (OR = 0,96 por cada aumento de 1 ng/mL; p = 0,05). En el modelo multivariado ajustado por edad, etnicidad y nivel educativo, la deficiencia de vitamina D presentó un OR de 4.06 (IC de 95% 1.42-11.63; p = 0.01), indicando que los residentes con deficiencia tenían más de cuatro veces el riesgo de ser frágiles en comparación con aquellos con niveles adecuados. (1) Este estudio evidenció una alta prevalencia de fragilidad (81.6 %) entre los residentes evaluados y aportó evidencia de sobre el papel de la vitamina D en la salud funcional del adulto mayor

institucionalizado. Los resultados de este estudio indican que identificar y tratar la deficiencia de vitamina D podría constituir una estrategia preventiva eficaz en términos de costo y con buena tolerancia, destinada a disminuir la fragilidad en los adultos mayores, lo cual guarda estrecha relación con la hipótesis central del presente protocolo que propone analizar el vínculo entre la suplementación con Vitamina D y el índice neutrófilo leucocito como marcador de fragilidad en adultos mayores.(1)

En un estudio transversal publicado por Pan et al. (2024) se exploró la relación entre la fragilidad cognitiva y los niveles de vitamina B12 y 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en adultos mayores utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), un programa nacional estadounidense diseñado para evaluar la salud y nutrición de la población. La muestra inicial incluyó 19,931 participantes, pero tras aplicar criterios de exclusión (edad < 65 años, datos incompletos o uso de suplementos vitamínicos), se analizó finalmente 2,089 adultos mayores entre 65 y 80 años, con una edad promedio de 73 años (DE=5). (2) Respecto a las características demográficas del estudio la distribución de sexo fue equilibrada, con una ligera mayoría femenina (51%), en cuanto al estado civil el 56% de los participantes estaban casados, mientras que el resto se distribuía entre solteros, viudos y divorciados. Respecto a la raza, la mayoría era de raza blanca (54%), seguido por afroamericanos, latinos/hispanos y otras; en términos de nivel educativo, casi la mitad de los participantes (48%) habían recibido educación superior. (2)

La fragilidad fue evaluada mediante un índice de fragilidad (FI) basado en 41 ítems, que incluyó aspectos físicos, psicológicos y clínicos. La fragilidad se clasificó en tres niveles: ausencia de fragilidad ($FI < 0,12$), prefragilidad ($0,12-0,25$) y fragilidad ($FI > 0,25$). La fragilidad cognitiva fue definida mediante la combinación de fragilidad física y deterioro cognitivo, evaluada con la Prueba de Fluidez Animal (AFT) y la Prueba de Sustitución de Dígitos y Símbolos (DSST), considerando como deterioro las demostraciones situadas en el cuartil inferior, teniendo valores de corte de 13, 11 y 34, 28, respectivamente. (2) Dentro de los resultados se observó una asociación significativa entre la fragilidad cognitiva y los niveles de 25-(OH) D en personas mayores ($p < 0,001$), específicamente, un aumento de una unidad en los niveles de 25-(OH) D se asoció con una disminución del 12% en el riesgo de fragilidad cognitiva, mientras que no se encontró dicha correlación con otras vitaminas, como la vitamina B12 y el ácido fólico. Este hallazgo destaca el posible efecto protector de la vitamina D frente al desarrollo de fragilidad cognitiva en personas mayores. Desde el ámbito clínico, el estudio enfatiza la importancia de monitorear y corregir los niveles de

vitamina D (3) como medida preventiva en esta población vulnerable. Así, avala la pertinencia de investigar los efectos de la suplementación sobre otros biomarcadores asociados a la fragilidad, como el índice neutrófilo-linfocito (INL), núcleo de este protocolo. (2)

En una cohorte prospectiva realizada por Zhang y colaboradores en el Reino Unido (2024), se examinó la asociación entre los cambios dinámicos en los niveles de vitamina D y las alteraciones en la fragilidad de adultos mayores. Utilizando datos del Biobanco de Reino Unido, se reclutaron un total de 502,640 participantes entre el 2006 y 2010 con edades comprendidas entre 40 y 69 años. Se analizaron 444,382 participantes para el fenotipo de fragilidad y 447,515 para el índice de fragilidad. Tras excluir a los participantes con datos faltantes sobre vitamina D y fenotipo de fragilidad, se incluyó un total de 444,382 participantes para el análisis del fenotipo de fragilidad. ((4)

De ellos, 35 697 (8%) cumplieron los criterios de fragilidad, mientras que 252 229 (56.8%) se clasificaron como prefrágiles. Para el análisis del índice de fragilidad, tras excluir a los participantes con datos faltantes sobre vitamina D y elementos del índice de fragilidad, se incluyó a un total de 447 515 participantes, de los cuales 21,122 (4.7 %) cumplieron los criterios de fragilidad, mientras que 229 444 (51.3 %) se clasificaron como prefrágiles. Los participantes fueron clasificados en cuatro grupos según sus niveles séricos de vitamina D: <25 nmol/L, 25–<50 nmol/L, 50–<75 nmol/L y ≥75 nmol/L. La fragilidad se evaluó mediante el fenotipo de Fried y el índice de fragilidad de Rockwood (4)

Dentro de las variables sociodemográficas estudiadas se encontró la siguiente prevalencia en los individuos con fragilidad (5): mayor edad (mediana de 59 años frente a 56 en individuos robustos), predominio del sexo femenino (62.2% en frágiles vs. 45.0% en robustos), mayor índice de privación socioeconómica (mediana del índice de Townsend de -0.72 en frágiles vs. -2.43 en robustos), y mayor prevalencia de tabaquismo activo (15.8% en frágiles vs. 9.0% en robustos). Asimismo, se observó un mayor porcentaje de minorías étnicas (principalmente asiáticas y negras) entre los participantes frágiles, así como patrones de sueño alterados (duraciones <6 h o >9 h). Respecto al consumo de alcohol se observó que el consumo de alcohol era más frecuente en robustos (94.9%) y disminuía en frágiles (82.2%). La duración del sueño los participantes frágiles tenían una mayor prevalencia de sueño corto (<7 horas) y largo (>9 horas), y menor prevalencia de sueño

normal (7–9 horas). Los participantes frágiles tenían una mayor prevalencia de sueño corto (<7 horas) y largo (>9 horas), y menor prevalencia de sueño normal (7–9 horas). ((4)

Para la medición de la Vitamina D se realizó análisis sanguíneo para determinar los valores de 25OHD y para la evaluación de fragilidad se calculó el índice de fragilidad de Fried. (4)

Dentro de los resultados se encontró que niveles bajos de vitamina D se asociaron con un mayor riesgo de fragilidad, con un OR de 0.78 (IC del 95%:0.76–0.79, p menor 0.001, indicando una asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de vitamina D y la presencia de fragilidad. Mientras que Incrementos en vitamina D se asociaron con una menor probabilidad de transición de robusto a pre-frágil o frágil, con Hazard Ratios (HR) de 0.997 (IC 95%: 0.995–0.999) y 0.992 (IC 95%: 0.988–0.995), respectivamente. Un mayor nivel de vitamina D (estimado en 1 nmol/L) se asoció con un menor riesgo de transición de robusto a prefrágil (HR 0,997; IC del 95 % [0,995; 0,999]) y de prefrágil a frágil (HR 0,992; IC del 95 % [0,988; 0,995]). Estos resultados indican que niveles más altos de vitamina D están relacionados con un menor riesgo de fragilidad en la población estudiada, observando que los cambios dinámicos en los niveles de vitamina D influyen en las transiciones entre diferentes estados de fragilidad, sugiriendo, que se debe continuar investigando estas conexiones para mitigar la fragilidad y mejorar el bienestar de los adultos mayores (4).

En un estudio transversal y analítico llevado a cabo en 2022 por Carrasco Peña y colaboradores en un centro de convivencia para adultos mayores en Colima, México, se incluyeron 175 personas (145 mujeres y 30 hombres). El propósito fue analizar el vínculo entre los componentes del síndrome de fragilidad, la sarcopenia y la insuficiencia de vitamina D en este grupo. El estado de fragilidad fue determinado con los criterios de Fried para fragilidad considerando tres grados: Fragilidad mayor a igual a tres criterios, prefragilidad entre uno y dos criterios y no fragilidad sin ningún criterio. Para definición de Sarcopenia se emplearon los criterios de la European Working Group on sarcopenia in older adults. La cual está basada en tres criterios, donde un criterio indica probable sarcopenia, dos criterios sarcopenia y tres criterios sarcopenia grave. (6)

La determinación de vitamina D en suero clasificó como deficiencia niveles inferiores a 20 ng/mL. Las demás variables incluyeron: datos de identificación y sociodemográficos, antecedentes de enfermedades crónicas, fracturas y hospitalizaciones; medidas

antropométricas, puntuación en el índice modificado de comorbilidad de Charlson (≥ 2); polifarmacia (uso de ≥ 4 medicamentos); y hemoglobina sérica.(6)

Dentro de las asociaciones encontradas en el estudio de Carrasco-Peña et al. (2022), se observó que el agotamiento se asoció significativamente con insuficiencia de vitamina D (OR = 2.6, IC 95%: 1.0–6.5, $p = 0.03$). Asimismo, la fragilidad mostró una fuerte asociación con niveles insuficientes de vitamina D (OR = 9.2, IC 95%: 2.5–34.1, $p = 0.001$), al igual que la prefragilidad, que también presentó una relación significativa (OR = 4.6, IC 95%: 2.1–10.0, $p < 0.001$). Estos hallazgos sugieren que la insuficiencia de vitamina D podría ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de fragilidad en la población adulta mayor. (6)

En un ensayo controlado aleatorizado de Yurun Cai y colaboradores (2022) que incluyó a 688 adultos residentes de la comunidad de Estados Unidos de 70 años o más y con un nivel sérico bajo de 25OHD (10-29 mg/mL) y un riesgo elevado de caídas durante el periodo 2013-2017, tuvo como objetivo principal evaluar los efectos de la fragilidad en adultos mayores con riesgo de caídas. Como criterios de inclusión adultos mayores con riesgo de caídas. Los principales criterios de exclusión incluyeron deterioro cognitivo y uso de suplementos personales de vitamina D > 1000 UI/día o suplementos de calcio > 1200 mg/día. (7)

Inicialmente, los participantes fueron aleatorizados a 200 UI/día (dosis control; $n = 339$) o a una dosis mayor (1000 UI/día, 2000 UI/día o 4000 UI/día; $n = 349$) de vitamina D3. Una vez seleccionada la dosis de 1000 UI/día como la mejor, se reasignaron otros grupos con dosis mayores al grupo de 1000 UI/día, y los nuevos participantes fueron aleatorizados 1:1 a 1000 UI/día o al grupo control. Los datos se recopilaron al inicio del estudio y a los 3, 12 y 24 meses. En cada visita, el personal del estudio tomó medidas físicas, incluyendo todos los componentes del fenotipo de fragilidad, y evaluó los eventos médicos, el cumplimiento del tratamiento con suplementos y la incidencia de caída.(7)

El riesgo elevado de caídas se definió mediante la auto-referencia de al menos uno de los siguientes criterios: haber sufrido ≥ 1 caída con lesión o ≥ 2 caídas sin lesión en el último año; temor a caerse asociado a problemas de equilibrio o marcha; dificultad para mantener el equilibrio; o uso de dispositivo de asistencia para la deambulaci3n. El fenotipo de fragilidad se determinó seg3n la presencia de al menos tres de las siguientes condiciones: p3rdida de peso involuntaria, agotamiento, lentitud, baja actividad f3sica y debilidad muscular. Se clasific3 a los participantes como fr3giles si cumpl3an con tres o m3s

crucios, prefrágiles con uno o dos, y robustos si no presentaban ninguno. Se estratificaron según el nivel sérico basal de 25(OH)D (insuficiencia [20-29 ng/mL] vs. deficiencia [10-19 ng/mL]). Los participantes declararon su edad, sexo, raza, etnia, años de educación y estado civil. El IMC se calculó a partir del peso y la altura medidos en kg/m². (7)

Este estudio incluyó a un total de 688 adultos mayores con una edad promedio de 77.2 ± 5.4 años, todos con niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D (entre 10 y 29 ng/mL) y con riesgo elevado de caídas. En cuanto a las características sociodemográficas, predominó el sexo masculino (56.4%), mientras que el 43.6% eran mujeres. El 55.1% de los participantes estaban casados o en una relación marital, y un 4.7% no había completado la educación secundaria. En términos de etnicidad, el 18.2% eran afroamericanos y el 1.2% hispanos. La mayoría presentaba sobrepeso, con un IMC promedio de 30.5 ± 6.0 kg/m². Respecto al estado de fragilidad al inicio del estudio, el 59.4% fueron clasificados como prefrágiles, el 28.8% como robustos y el 11.8% como frágiles. (7)

Los análisis se realizaron mediante modelos multivariados ajustados por edad, sexo y condiciones de salud, lo que permitió estimar asociaciones más precisas. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la mejora de la fragilidad al comparar dosis altas de vitamina D con dosis más bajas en los adultos mayores con riesgo de caídas, de hecho, los hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D en dosis superiores a 1000 UI/día podría no ser beneficiosa y en algunos casos perjudicial para la salud de adultos mayores, sugiriendo posibles efectos adversos con dosis elevadas. (7)

El grupo que recibió 2000 UI/día presentó casi el doble de riesgo ajustado de empeoramiento de la fragilidad (HR = 1.89, IC 95%: 1.13–3.16), mientras que el grupo de 4000 UI/día mostró un menor riesgo ajustado de desarrollar fragilidad (HR = 0.22, IC 95%: 0.05–0.97), lo cual parecería protector, aunque es un hallazgo menos consistente y con un intervalo de confianza amplio (0.05–0.97). (7)

Estos efectos paradójicos con dosis intermedias de vitamina D, donde la suplementación con 2000 UI/día se asoció con un mayor riesgo de progresión de la fragilidad, sugiere que el impacto de la suplementación podría no depender exclusivamente del nivel basal de 25(OH)D, sino también de factores individuales como la sensibilidad a la vitamina, la inflamación sistémica o la presencia de comorbilidades. (7)

Como se ha observado en estudios previos, los resultados sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D en la prevención de fracturas y la mejora de la fragilidad en adultos mayores son contradictorios. Por ejemplo, el estudio de Carrasco-Peña et al. (2022) sugiere una asociación entre niveles bajos de vitamina D y mayor fragilidad en adultos mayores residentes en Colima, México.(6,7)

Un estudio realizado por Krams et al. (2016) evaluó la relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y la fragilidad en una muestra de 321 adultos mayores derivados a una clínica geriátrica de fragilidad en Toulouse, Francia. Se utilizó un diseño transversal para analizar tanto las características sociodemográficas de los participantes como la asociación de los niveles de vitamina D con el fenotipo de fragilidad. Los sujetos frágiles se determinaron mediante una versión adaptada del fenotipo de fragilidad propuesto por Fried, evaluando cinco criterios (pérdida de peso, velocidad de la marcha lenta, fuerza muscular, sedentarismo, agotamiento), clasificando a los sujetos participantes en tres categorías: robustos, pre frágiles o frágiles. Respecto a la medición de la concentración de Vitamina D se realizó mediante inmunoensayo. (8)

Respecto a las características de los participantes en toda la cohorte de adultos mayores frágiles y no frágiles se encontró que los sujetos frágiles presentaron una edad promedio significativamente mayor (84.10 años, DE = 5.77) en comparación con los no frágiles (81.61 años, DE = 5.59), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0002$). Esto sugiere que la fragilidad está asociada con la mayor edad. (8)

Respecto al peso no se alcanzó significancia estadística ($p = 0.05$), se observó una tendencia hacia un mayor peso en los sujetos no frágiles (67.13 kg, DE = 15.31) frente a los frágiles (63.91 kg, DE = 12.79). Esto podría indicar que un peso más bajo podría estar asociado con la fragilidad, aunque la diferencia no fue significativa. Respecto al sexo se encontraron diferencias significativas entre los grupos frágiles y no frágiles ($p = 0.53$), con aproximadamente el 60% de la muestra siendo mujeres en ambos grupos. Los niveles medios de 25-hidroxivitamina D fueron similares entre los grupos frágiles (16.22 ng/ml, DE = 9.30) y no frágiles (16.41 ng/ml, DE = 9.70), con un valor de $p = 0.87$, lo que sugiere que no existen diferencias significativas en los niveles de vitamina D entre los dos grupos. (8)

Para evaluar las comorbilidades se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson, hallando que los sujetos frágiles tenían un índice de comorbilidad significativamente mayor (3.88, DE

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

= 2.36) que los no frágiles (3.13, DE = 2.14) ($p = 0.005$), lo que indica que los adultos frágiles presentan una mayor carga de enfermedades crónicas. (8)

Este hallazgo resalta la importancia de considerar la vitamina D no solo como un marcador de fragilidad global, sino también en relación con aspectos específicos del estado funcional, lo que podría ser relevante para intervenciones que busquen mejorar la movilidad y reducir la fragilidad en adultos mayores. (8)

Respecto al análisis de los niveles de vitamina D y su relación con la fragilidad se llevó a cabo mediante modelos de regresión logística ajustados. En los resultados globales del modelo multivariado, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de 25(OH)D y la fragilidad global (OR ajustado = 0.99; IC 95%: 0.97–1.01; $p = 0.42$). Este hallazgo sugiere que los niveles de vitamina D no están asociados de manera global con la presencia de fragilidad en la población estudiada. (8)

Sin embargo, al analizar los componentes individuales del fenotipo de fragilidad de Fried, solo la sedentariedad mostró una asociación significativa con los niveles de 25(OH)D. La razón de momios ajustada para la sedentariedad fue 0.97 (IC 95%: 0.95–0.99; $p = 0.01$), lo que indica que niveles más bajos de vitamina D podrían estar relacionados con un mayor comportamiento sedentario. (8)

Por otro lado, los otros cuatro componentes del fenotipo de fragilidad: pérdida de peso reciente e involuntaria OR 1.02 (IC 95%: 0.99–1.04; $p = 0.19$), sensación de agotamiento: OR 1.02 (IC 95%: 0.997–1.05; $p = 0.08$), disminución de la fuerza muscular: OR 0.99 (IC 95%: 0.96–1.01; $p = 0.29$), velocidad de marcha lenta: OR 1.01 (IC 95%: 0.99–1.04; $p = 0.42$) Fragilidad global: OR 0.998 (IC 95%: 0.97–1.02; $p = 0.87$) no mostraron asociaciones significativas con los niveles de vitamina D, lo que sugiere que, aunque la vitamina D no se asocia con la fragilidad global, puede influir en algunos aspectos funcionales como la actividad física. (8).

En un estudio prospectivo de cohorte realizado por Liu et al. (2021), que tuvo como objetivo investigar la relación entre los niveles séricos de vitamina D, la fragilidad y la mortalidad por todas las causas en adultos mayores, con una edad promedio de 92.89 ± 7.92 años. Los participantes fueron pacientes originarios de China, de la encuesta Longitudinal de Longevidad Saludable de China (CLHLS). Del total, el 63.7% eran mujeres ($n=844$). Las

variables sociodemográficas consideradas incluyeron sexo, edad, nivel educativo (sin escolaridad o ≥ 1 año de escolaridad), estado civil (casado u otro), residencia (rural u otra), co-residencia (vive solo u otro) e ingreso económico (alto, medio o bajo). Además, se evaluaron estilos de vida como tabaquismo, consumo de alcohol y ejercicio regular, así como comorbilidades. Entre los biomarcadores se incluyeron colesterol, creatinina y albúmina. (9)

Durante un seguimiento medio de 3.2 años, se registraron 722 muertes (51.2% de los participantes), de las cuales 202 fueron por enfermedades circulatorias y 520 por causas no circulatorias. Los resultados mostraron que los participantes en el cuartil más bajo de niveles de 25(OH)D (≤ 26.13 nmol/L) tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (HR ajustado: 1.85; IC 95%: 1.45–2.36, $p < 0.001$), mortalidad circulatoria (HR ajustado: 1.85; IC 95%: 1.45–2.36, $p < 0.001$) y mortalidad no circulatoria (HR ajustado: 1.73; IC 95%: 1.31–2.29, $p < 0.001$), en comparación con aquellos en el cuartil más alto (> 50.00 nmol/L). Asimismo, la presencia de fragilidad se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR ajustado: 1.91; IC 95%: 1.60–2.29, $p < 0.001$), mortalidad circulatoria (HR ajustado: 2.67; IC 95%: 1.90–3.74, $p < 0.001$) y mortalidad no circulatoria (HR ajustado: 1.64; IC 95%: 1.31–2.05, $p < 0.001$). Se observaron interacciones significativas entre los niveles de 25(OH)D y la fragilidad en relación con el riesgo de mortalidad por todas las causas y por causas específicas (p -interacción < 0.001). (9)

Este estudio destaca la importancia de monitorear los niveles de vitamina D y evaluar la fragilidad en adultos mayores, especialmente en aquellos de edad avanzada. La identificación de individuos con deficiencia de vitamina D y fragilidad podría ser crucial para implementar intervenciones que mejoren los resultados de salud y reduzcan la mortalidad en esta población. (9)

En un estudio prospectivo de cohorte realizado por Buchebner et al. (2019), se evaluó la asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y la fragilidad, así como su progresión a lo largo del tiempo, en mujeres mayores residentes en la comunidad de Malmö, Suecia, la cohorte incluyó a 1,044 mujeres con una edad inicial de 75 años, quienes fueron seguidas durante un promedio de 5.6 años, con reevaluaciones a los 80 ($n = 715$) y 85 años ($n = 382$). Aunque no se describieron otras variables sociodemográficas como estado civil, ocupación o nivel educativo, se trató de una muestra homogénea en

cuanto a edad, sexo y condición de vida independiente, lo que permitió un análisis centrado en los efectos de la vitamina D sobre la fragilidad. La fragilidad se evaluó mediante un índice basado en 10 variables: actividad física, velocidad de la marcha, fuerza muscular, índice de masa corporal (IMC), presencia de diabetes, cáncer, polifarmacia, enfermedades que afectan el equilibrio y autorreporte de caídas. El índice se calculó dividiendo el número de déficits presentes entre el total evaluado, obteniendo un valor de 0 (sin fragilidad) a 1 (alta fragilidad). Los niveles séricos de 25(OH)D se midieron a los 75, 80 y 85 años, y se clasificaron como insuficientes (<50 nmol/L) o suficientes (≥ 50 nmol/L). (10)

Dentro de los hallazgos de este estudio se observó que las mujeres con niveles insuficientes de 25(OH)D presentaban mayores índices de fragilidad. A los 75 años, el índice promedio fue de 0.23 en el grupo con insuficiencia de 25(OH)D frente a 0.18 en el grupo con suficiencia de 25(OH)D ($p < 0.001$); a los 80 años, los valores fueron 0.32 vs. 0.25 ($p = 0.001$). Además, la insuficiencia de vitamina D a los 80 años se asoció con mayor fragilidad a los 85 años (0.41 vs. 0.32; $p = 0.011$). (10)

No obstante, no se encontró una asociación significativa con la progresión acelerada de la fragilidad (medida como desviación estándar del cambio en el índice), ni un efecto protector adicional en niveles de vitamina D superiores a 75 nmol/L. (10)

Este estudio sugiere que niveles adecuados de vitamina D podrían ser un factor clave para evitar el incremento de la fragilidad en mujeres mayores, especialmente antes de los 85 años. La asociación más fuerte se dio con componentes musculares del índice, lo cual resalta el papel de la vitamina D en la salud musculoesquelética. La identificación y corrección de niveles bajos de vitamina D podría representar una estrategia preventiva ante la progresión de la fragilidad en la vejez. (10)

En un estudio transversal realizado por Gutiérrez-Robledo et al. (2016), se examinó la relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el síndrome de fragilidad en adultos mayores mexicanos. El análisis se basó en datos de la Cohorte del Estudio Nacional sobre Envejecimiento y Salud (ENASEM), que incluyó a 1,000 adultos mayores de 70 años o más, residentes tanto en zonas urbanas (52.4%) como rurales (47.6%) de México. Los resultados mostraron que niveles bajos de 25(OH)D se asociaron significativamente con la presencia del síndrome de fragilidad, sugiriendo un papel potencial de la vitamina D en la prevención o manejo de esta condición en la población mexicana. La población analizada presentó un promedio de edad de 77.2 ± 5.7 años, con una

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

predominancia femenina del 60.5% (n = 605 mujeres), mientras que los hombres representaron el 39.5% (n = 395). En cuanto al estado civil, una alta proporción de mujeres eran viudas, mientras que los hombres tendían a estar casados. Respecto a la escolaridad, el 51% tenía educación primaria incompleta, y el nivel socioeconómico fue clasificado como bajo en más del 70% de los casos. Las ocupaciones previas predominantes fueron amas de casa en mujeres y obreros en hombres. La mayoría de los participantes no recibía suplementación con vitamina D. Además, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (42%), diabetes mellitus tipo 2 (19%) y artritis (16%). El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 26.5 kg/m². La función cognitiva se evaluó mediante el Mini examen del estado mental (MMSE), cuya puntuación varía de 0 -30 y donde, las puntuaciones más bajas indican un rendimiento cognitivo deficiente. Se investigaron dos dominios de discapacidad: la discapacidad para las actividades básicas (AVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) e investigaron dos dominios de discapacidad: la discapacidad para las actividades básicas (AVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Para las AVD, se preguntó a los sujetos sobre su capacidad para realizar las siguientes tareas sin ayuda: bañarse, vestirse, ir al baño, trasladarse, mantener la continencia y alimentarse por sí mismos. En cuanto a las AIVD, los participantes informaron sobre su capacidad para realizar las siguientes ocho actividades: usar el teléfono, comprar, asearse, tareas domésticas, lavar la ropa, usar el transporte, manejar medicamentos y administrar las finanzas. Para cada dominio de discapacidad, si los participantes indicaban que no podían realizar al menos una de las actividades sin ayuda, se consideraba que tenían discapacidad en las AVD o las AIVD, respectivamente. (11) Los niveles séricos de 25(OH)D se midieron mediante inmunoensayo, clasificándose en terciles como deficientes (<20 ng/mL), insuficientes (20–29 ng/mL) o suficientes (≥30 ng/mL). (11)

La fragilidad fue evaluada con base en los criterios de Fried, considerando cinco dominios: pérdida de peso no intencionada, agotamiento, debilidad (fuerza de prensión), lentitud (velocidad de marcha) y bajo nivel de actividad física. Según estos criterios: el 34% fue clasificado como frágil, el 46% como pre-frágil y el 20% como robusto. (11)

Dentro de los resultados se observó que los participantes clasificados como frágiles tenían más probabilidades de ser mujeres ($p=0,023$), tenían una puntuación MMSE más baja ($p = 0.015$) y tenían más discapacidad para las actividades instrumentadas de la vida diaria

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

AIVD ($p < 0.001$) y las actividades básicas AVD ($p < 0,001$) en comparación con los sujetos no frágiles. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a edad ($p = 0.101$), nivel educativo ($p = 0.962$), situación económica auto informada ($p=0.347$), IMC ($p=0.136$) o puntuación de comorbilidad (0.311). (11)

El valor medio de los niveles de 25(OH)-vitamina D fue de 23.6 ng/mL (DE = 9.3). En comparación con los sujetos no frágiles, los niveles de 25(OH)-vitamina D fueron inferiores en el subgrupo frágil [27.0 ng/mL (DE = 10.4) frente a 21.6 ng/mL (DE = 8.0), $p < 0.001$]. Los resultados no ajustados mostraron una asociación significativa entre los niveles de 25 (OH) vitamina D y la fragilidad, comparando los niveles del tercil más alto, los niveles intermedios o insuficientes de 25 (OH) vitamina D se asociaron significativamente con el estado de fragilidad.(11)

La regresión logística multivariante mostró que después de ajustar por posibles factores de confusión, la asociación se mantuvo sin cambios: el modelo mostró que los terciles intermedios o inferiores de 25(OH)-vitamina D se asociaba con el estado de fragilidad en comparación con el tercil más alto (OR = 4,13; IC del 95%: 2,00–8,56) $p < 0,001$ y OR = 8,95; IC del 95%: 2,41–33,30) $p < 0,001$, respectivamente, con un valor de p global $< 0,001$. (11)

Finalmente se exploró la asociación entre los niveles de la vitamina D(12) y cada uno de los componentes individuales del fenotipo de fragilidad de Fried mediante modelos de regresión logística. Los niveles de vitamina D se clasificaron en tres categorías: alto (≥ 30 ng/mL), intermedio (20–29 ng/mL) e insuficiente (< 20 ng/mL), y se tomó como referencia el grupo con niveles altos. Los resultados fueron ajustados por edad, sexo, situación económica auto percibida, temporada de recolección de sangre, puntaje de comorbilidad, discapacidad en las AIVD y las AVD, desempeño cognitivo e IMC. (11)

En este estudio la debilidad fue el único componente que mostro asociación estadísticamente significativa en comparación con los sujetos con niveles altos de vitamina D, aquellos con niveles intermedios tuvieron un OR de 18.56 (IC 95%: 1.88–183.36; $p = 0.012$), y aquellos con niveles insuficientes presentaron un OR de 20.50 (IC 95%: 1.72–243.41; $p = 0.017$). Esto sugiere una fuerte asociación entre deficiencia de vitamina D y mayor probabilidad de presentar debilidad. Respecto a los otros cuatro componentes del fenotipo de Fried de fragilidad se obtuvieron los siguientes resultados: agotamiento: mostró

una asociación significativa solo en el grupo con niveles intermedios de vitamina D (OR: 2.48; IC 95%: 1.12–5.49; $p = 0.026$), mientras que en el grupo con niveles insuficientes de vitamina D la asociación no fue significativa (OR: 2.84; IC 95%: 0.89–9.06; $p = 0.077$). (11)

Los componentes de lentitud de la marcha OR 2.18 (IC 95%: 0.43–11.01; $p = 0.348$), pérdida de peso no intencionada OR= 3.02 (IC 95%: 0.68–13.39; $p = 0.146$) y bajo nivel de actividad física OR insuficiente = 1.04 (IC 95%: 0.19–5.72; $p = 0.967$) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con los niveles de vitamina D. (11)

Este estudio resalta la importancia de detectar la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo potencialmente modificable para prevenir o retrasar el desarrollo del síndrome de fragilidad en adultos mayores. Dada la elevada prevalencia de bajo nivel educativo, condiciones económicas desfavorables y enfermedades crónicas en esta población, se subraya la necesidad de estrategias de salud pública orientadas a la prevención del deterioro funcional y la promoción del envejecimiento saludable. (11)

En un estudio prospectivo de cohorte realizado por Xu et al. (2022) se examinó la asociación entre el índice neutrófilo – linfocito y la fragilidad en adultos mayores que viven en la comunidad, utilizando entrevistas personales para recopilar información exhaustiva, incluyendo características sociodemográficas, psicológicas y de salud física y cognitiva.(13)

La población del estudio incluyó a un total de 3267 adultos mayores, con una edad media de 84.5 años (DE = 11.3), provenientes de zonas tanto urbanas como rurales de China continental, en el marco del Estudio Longitudinal de Longevidad Saludable de China (CLHLS). Del total, el 53.2% eran mujeres, mientras que los hombres representaban el 46.8%. En cuanto a la distribución por edad, el 59.7% tenía 80 años o más, y una proporción significativa (15.5%) correspondía a personas centenarias (≥ 100 años). Respecto al estado civil, la mayoría de los participantes eran viudos o solteros. En relación con la educación, más del 70% de los adultos mayores no contaba con educación formal o solo habían cursado estudios primarios, reflejando un bajo nivel educativo generalizado. En términos de residencia, aproximadamente el 60% vivía en áreas rurales. Además, la mayoría reportaba ingresos económicos bajos o medios, con escasa cobertura de pensión o seguridad social. La evaluación del estilo de vida reveló que una proporción considerable de los participantes no fumaba ni consumía alcohol, y la práctica de ejercicio regular era limitada en este grupo etario. (13)

En este estudio, el índice neutrófilo-linfocito (INL) se utilizó como marcador de inflamación sistémica. Este índice se calcula dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos, parámetros obtenidos a partir de un hemograma completo. El INL ha demostrado ser un indicador útil en diversas condiciones clínicas, reflejando el equilibrio entre la respuesta inmune innata y adaptativa del organismo. Los valores de INL fueron tratados tanto como una variable continua como categórica. Para el análisis categórico, los participantes fueron estratificados en tres grupos en función de los terciles del INL: bajo (T1), medio (T2) y alto (T3), lo que permitió explorar la relación entre distintos niveles del índice inflamatorio y el grado de fragilidad. Esta metodología permitió evaluar si niveles más altos del INL, reflejando un mayor estado inflamatorio, se asociaban con una mayor probabilidad de presentar fragilidad. (13)

La fragilidad se evaluó mediante un índice de fragilidad de 38 ítems, clasificando a los participantes como robustos ($FI \leq 0.1$), pre-frágiles ($0.1 < FI \leq 0.21$) o frágiles ($FI > 0.21$). Los resultados mostraron que niveles más altos de INL se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de fragilidad tanto en análisis transversales como longitudinales.(13)

Específicamente, en el análisis transversal, los participantes en el tercer y cuarto cuartil de INL tuvieron razones de momios ajustadas (OR) de 1.29 (IC 95%: 1.02–1.63) $p < 0.05$ y OR 1.59 (IC 95%: 1.23–2.02), $p < 0.001$, respectivamente, en comparación con aquellos en el primer cuartil. Hubo una tendencia significativa de aumentar las probabilidades acumuladas de fragilidad con un nivel de INL más alto (p para la tendencia < 0.001). (13)

En el análisis longitudinal, entre los participantes robustos y pre-frágiles en 2011, aquellos en el cuarto cuartil de INL presentaron un OR ajustado de 2.06 (IC 95%: 1.18–3.59) ($p < 0.05$), para desarrollar fragilidad durante el seguimiento, en comparación con el primer cuartil. Estos hallazgos sugieren que el INL, un marcador inflamatorio fácilmente obtenible a partir de un hemograma completo podría ser un predictor útil de fragilidad en adultos mayores que viven en la comunidad. (13)

En un estudio transversal realizado por Tang Yu et al. (2024), cuyo objetivo principal fue investigar la asociación entre el índice de fragilidad de Rockwood y los marcadores inflamatorios derivados del hemograma completo —incluyendo el índice neutrófilo-linfocito (INL), el índice monocito-linfocito (MLR), el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y el índice de inmunoinflamación sistémica (SII)— se utilizó un análisis de regresión logística para evaluar dicha relación. (14)

La información se obtuvo a partir de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) en el periodo 1999–2018, y se identificó la mortalidad mediante el Índice Nacional de Defunciones hasta el 31 de diciembre de 2019. La cohorte estuvo compuesta por 16,705 adultos de mediana edad y mayores de los Estados Unidos, entre los cuales se identificaron 6,503 personas con fragilidad.(14)

La fragilidad fue evaluada mediante el índice de fragilidad (FI), calculado con base en características clínicas y funcionales, y se clasificó en dos categorías: $FI \leq 0.3$ (ausencia o fragilidad leve) y $FI > 0.3$ (fragilidad avanzada). Este índice consideró factores como movilidad, fuerza muscular, funcionalidad y otras variables relacionadas con la independencia.(14)

En el análisis de las características sociodemográficas de la población se realizó un análisis de asociación entre dos grupos definidos de acuerdo con el índice de fragilidad (FI): aquellos con $FI \leq 0.3$ (no frágiles o pre-frágiles) y aquellos con $FI > 0.3$ (frágiles), a fin de estimar medidas como el odds ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%), identificando las variables con mayor fuerza de asociación con la fragilidad.(14)

Como resultados se observó que la población estudiada tiene una edad media de 66 años (rango intercuartil: 61–74 años). Los participantes con un índice de fragilidad ($FI \leq 0.3$) presentaron una edad media de 66 años (rango intercuartil: 61–73), mientras que aquellos con $FI > 0.3$ (mayor fragilidad) tuvieron una edad media de 69 años (rango intercuartil: 60–78), mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En cuanto al sexo, la población estuvo compuesta por un 46% de hombres y un 54% de mujeres. Dentro del grupo con $FI \leq 0.3$, un 48% eran hombres y un 52% eran mujeres, mientras que en el grupo con $FI > 0.3$, la proporción de mujeres aumentó a 60%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Respecto al estado civil, la mayoría de la población estaba casada o unida (55%), seguida por un 20% de viudos, 15% de divorciados o separados y un 10% de solteros. En términos de etnia, la gran mayoría de los participantes fueron blancos no hispanos (79%), con una mayor prevalencia en el grupo con $FI \leq 0.3$ (81%) en comparación con el grupo con $FI > 0.3$ (72%) ($p < 0.001$). También se encontró una mayor proporción de negros no hispanos en el grupo con $FI > 0.3$ (13%) en comparación con el grupo $FI \leq 0.3$ (7.4%) ($p < 0.001$). Con respecto al nivel educativo, un 22% de los participantes no alcanzó

el nivel de secundaria, 25% completó la secundaria y el 53% superó la secundaria. En el grupo con FI > 0.3, un mayor porcentaje de individuos tenía menos de secundaria (32%) en comparación con el grupo con FI ≤ 0.3 (18%) (p < 0.001). En relación con el índice de pobreza relativa familiar (PIR), el 11% de los participantes tenía un PIR ≤ 1.0, el 47% tenía un PIR 1.1–3.0 y el 42% tenía un PIR > 3.0. Un mayor porcentaje de personas con FI > 0.3 presentó un PIR ≤ 1.0 (21%) en comparación con el grupo con FI ≤ 0.3 (8.4%) (p < 0.001). Respecto al tabaquismo, el 53% de la población total reportó ser fumadora. Dentro del grupo con FI ≤ 0.3, el 52% eran fumadores, mientras que en el grupo con FI > 0.3, el porcentaje de fumadores aumentó al 57% (p < 0.001).(14)

En cuanto al consumo de alcohol, el 66% de los participantes reportaron consumir alcohol, con un 59% de los participantes con FI > 0.3 consumiendo alcohol, en comparación con el 68% en el grupo con FI ≤ 0.3 (p < 0.001). La actividad física también mostró diferencias notables. Un 42% de los participantes eran inactivos físicamente, un 38% realizaban actividad física moderada y un 20% eran físicamente activos. En el grupo con FI > 0.3, un 63% eran inactivos físicamente, mientras que en el grupo con FI ≤ 0.3, la proporción de inactivos fue del 36% (p < 0.001). Por último, en cuanto al índice de masa corporal (IMC), un 38% de los participantes tenían un IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad), un 36% estaban en el rango 25.0–30.0 kg/m² (sobrepeso) y un 26% tenían un IMC < 25.0 kg/m² (normal). En el grupo con FI > 0.3, la prevalencia de obesidad fue mayor (49%) en comparación con el grupo con FI ≤ 0.3 (35%) (p < 0.001).(14)

Con una mediana de seguimiento de 82.3 meses, se registraron 2697 muertes, lo cual representó el 41.47% de la muestra. El modelo de regresión logística múltiple (modelo ajustado) mostro que los participantes mostraron una asociación positiva entre varios marcadores inflamatorios derivados del hemograma completo (CBC) —incluidos el índice neutrófilo-linfocito (NLR), monocito-linfocito (MLR), plaqueta-linfocito (PLR), índice de inflamación inmunitaria sistémica (SII), índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI) y el valor pan-inflamatorio (PIV)— y el riesgo de fragilidad. En el modelo ajustado, los valores más altos de estos marcadores se asociaron con mayor riesgo de fragilidad: NLR (OR = 1.73; IC 95%: 1.45–2.06; p < 0.001), MLR (OR = 1.61; IC 95%: 1.36–1.91; p < 0.001), SIRI (OR = 1.72; IC 95%: 1.43–2.06; p < 0.001) y SII (OR = 1.31; IC 95%: 1.09–1.57; p < 0.001). Estos biomarcadores reflejan distintos aspectos de la respuesta inflamatoria sistémica: NLR y MLR indican un desequilibrio inmunológico entre células proinflamatorias y reguladoras, mientras que SII y SIRI proporcionan una visión más completa de la inflamación crónica de

bajo grado, característica común en el envejecimiento. Su disponibilidad a partir de pruebas de laboratorio rutinarias los convierte en herramientas accesibles para la detección precoz y el seguimiento del estado de fragilidad en adultos mayores. Estos hallazgos respaldan el potencial de estos biomarcadores como herramientas pronósticas en la evaluación del riesgo de fragilidad y muerte en adultos mayores, siendo particularmente relevante el NLR como variable de interés en el presente protocolo.

2.3 Antecedentes generales

2.3.1 Fragilidad

2.3.1.1 Fragilidad e inflamación crónica: una interrelación clave

La fragilidad en adultos mayores es un síndrome clínico que se caracteriza por la pérdida progresiva de la capacidad funcional y la reserva fisiológica en varios sistemas del cuerpo. Esto incrementa la vulnerabilidad del individuo frente a factores estresantes y eleva el riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización y mortalidad. (15,16).

Esta condición no es sinónimo de envejecimiento, pero suele coexistir con múltiples comorbilidades y es más prevalente con el aumento de la edad. (17)

Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la fragilidad es la inflamación crónica de bajo grado, un fenómeno también conocido como "inflammaging". Este fenómeno hace referencia a una respuesta inflamatoria persistente y sistémica, en ausencia de una infección aguda, que se ha relacionado con el envejecimiento y la aparición de síndromes geriátricos, entre ellos la fragilidad. (18,19)

Varios estudios han evidenciado que los adultos mayores frágiles presentan concentraciones más altas de citoquinas proinflamatorias, tales como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR), en comparación con sus contrapartes robustas (20,21). Esta sobreexpresión de marcadores inflamatorios se asocia con pérdida de masa muscular (sarcopenia), disminución de la fuerza, alteración del metabolismo óseo e inmunosenescencia, lo cual favorece el deterioro funcional progresivo (22)

2.3.1.2 Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación en la fragilidad

El proceso de *inflammaging* implica una activación sostenida del sistema inmunológico innato, acompañada de una desregulación del sistema adaptativo. Este desequilibrio lleva a un aumento sostenido de IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ y otras moléculas inflamatorias, junto

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con una disminución de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. (18,20,23) Esta cascada inflamatoria estimula la producción hepática de reactantes de fase aguda, como la PCR, promueve la resistencia a la insulina, el catabolismo proteico y la actividad osteoclástica, lo que contribuye a la aparición de sarcopenia, osteoporosis y mayor riesgo de fracturas. (21,22) Además, esta inflamación crónica también afecta al sistema nervioso central y cardiovascular, favoreciendo un entorno proaterogénico y neurodegenerativo. Todo esto configura un estado de vulnerabilidad sistémica en el adulto mayor, característico del fenotipo de fragilidad. (19,24)

2.3.1.3 Implicaciones clínicas

El reconocimiento de los procesos inflamatorios crónicos como elemento central en el desarrollo de la fragilidad ha llevado a propuestas terapéuticas dirigidas a modular dicha inflamación, intervenciones como la actividad física de resistencia, la nutrición adecuada, el tratamiento de comorbilidades y, en ciertos casos, la suplementación con vitamina D, han mostrado efectos positivos en la reducción de biomarcadores inflamatorios y en la mejora de la función física en adultos mayores frágiles. (25,26)

2.3.2 Modulación de la inflamación por la vitamina D

La vitamina D (27) cumple un papel esencial en la modulación del sistema inmunológico, ejerciendo efectos tanto sobre la inmunidad innata como adaptativa. Esta función inmunomoduladora es especialmente relevante en la población adulta mayor, en la cual se observa un estado persistente de inflamación de bajo grado, denominado *inflammaging*, que juega un papel clave en la fisiopatología de la fragilidad. (24,28). La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3) actúa a través del receptor de vitamina D (VDR), presente en múltiples células inmunitarias, como macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos T y B (29). La activación de este receptor permite regular la expresión de genes relacionados con procesos inflamatorios. (23,28)

Varios estudios han mostrado que la vitamina D reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al mismo tiempo que favorece la expresión de citoquinas antiinflamatorias, como la interleucina-10 (IL-10)(30,31). Esta modulación citoquímica atenúa la inflamación sistémica, reduce el estrés oxidativo y puede ralentizar el deterioro muscular y funcional característico del fenotipo frágil. (23,28)

En adultos mayores, niveles bajos de vitamina D se han asociado (32) con mayores concentraciones plasmáticas de PCR e IL-6, ambos marcadores reconocidos de inflamación sistémica vinculada a fragilidad [6]. Esta relación sugiere que la deficiencia de vitamina D podría exacerbar el estado proinflamatorio subyacente, favoreciendo la progresión de la sarcopenia, la disfunción inmunológica y la pérdida de independencia funcional (33). Además, se ha observado que la suplementación con vitamina D puede reducir los niveles de IL-6 y TNF- α , y mejorar indicadores funcionales como la fuerza de prensión y la velocidad de la marcha en personas mayores con deficiencia previa.(23,28)

2.2.3 Índice neutrófilo-linfocito (INL)

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un marcador hematológico que se obtiene a partir de un hemograma completo, calculándose como la relación entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos. Se considera un indicador confiable de inflamación sistémica y ha sido ampliamente utilizado como predictor de evolución clínica en diversas enfermedades crónicas, infecciones, enfermedades autoinmunes y cáncer. (34)

2.3.4 Relación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito (INL)

En el contexto del envejecimiento, un INL elevado ha sido asociado con el fenotipo de fragilidad, reflejando un desequilibrio entre la activación de la inmunidad innata (neutrófilos) y la disminución de la respuesta adaptativa (linfocitos), lo que caracteriza a los estados inflamatorios crónicos de bajo grado propios del envejecimiento inmunológico o "inflammaging" (24).

Diversos estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia con niveles elevados del INL (35,36). La vitamina D es una vitamina soluble en grasas que funciona como una hormona esteroidea. Es fundamental para regular el metabolismo del calcio y fósforo, y juega un papel crucial en la salud ósea. Además, participa en la regulación del sistema inmunológico mediante su acción sobre el receptor de vitamina D (VDR), presente en diversas células inmunes como monocitos, macrófagos y linfocitos T.(29)

Su deficiencia favorece un entorno proinflamatorio caracterizado por el aumento de citoquinas como IL-6 y TNF- α , lo cual estimula la expansión de neutrófilos y suprime la función linfocitaria, generando un aumento del INL (30,35)

En términos clínicos, los valores normales del INL en adultos sanos suelen oscilar entre 1.0 y 3.0 (37). No obstante, estudios realizados en población geriátrica han reportado que valores superiores a 3.0 pueden estar asociados con procesos inflamatorios subclínicos,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

mientras que un INL >4.0 se ha relacionado con desenlaces clínicos adversos como mayor riesgo de deterioro funcional, hospitalización y mortalidad (34,37). Aunque estos valores no han sido establecidos específicamente para personas con fragilidad diagnosticada, se ha observado que los adultos mayores frágiles presentan con mayor frecuencia cifras elevadas de INL, lo cual respalda su utilidad como marcador indirecto del estado inflamatorio crónico en esta población.

La suplementación con vitamina D ha sido propuesta como una estrategia para atenuar esta disfunción inmune mediante la modulación del perfil citoquímico e inmunocelular, con efectos favorables sobre el INL en poblaciones geriátricas. Si bien los estudios disponibles (38,39) no se han realizado específicamente en adultos mayores con diagnóstico clínico de fragilidad, sus hallazgos en personas mayores con comorbilidades o vulnerabilidad inmunológica sugieren un posible beneficio en este grupo poblacional.

Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D incluyen la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α , y el aumento de citoquinas antiinflamatorias como IL-10. Esta regulación favorece una reducción del reclutamiento de neutrófilos y preserva la función linfocitaria (29,30,38). Como resultado, la suplementación con vitamina D ha mostrado una disminución significativa del INL en varios estudios clínicos, incluso en pacientes con enfermedades metabólicas, trastornos del estado de ánimo y envejecimiento (38,39). En adultos mayores frágiles, esta modulación inmunológica cobra relevancia, ya que el INL elevado se ha relacionado con mayor riesgo de hospitalización, deterioro funcional y mortalidad (34). Por ello, la normalización del INL mediante intervenciones dirigidas como la suplementación con vitamina D representa un enfoque prometedor para mitigar el estado inflamatorio crónico que subyace en la fragilidad geriátrica.

2.4 Marco conceptual

2.4.1 Vitamina D

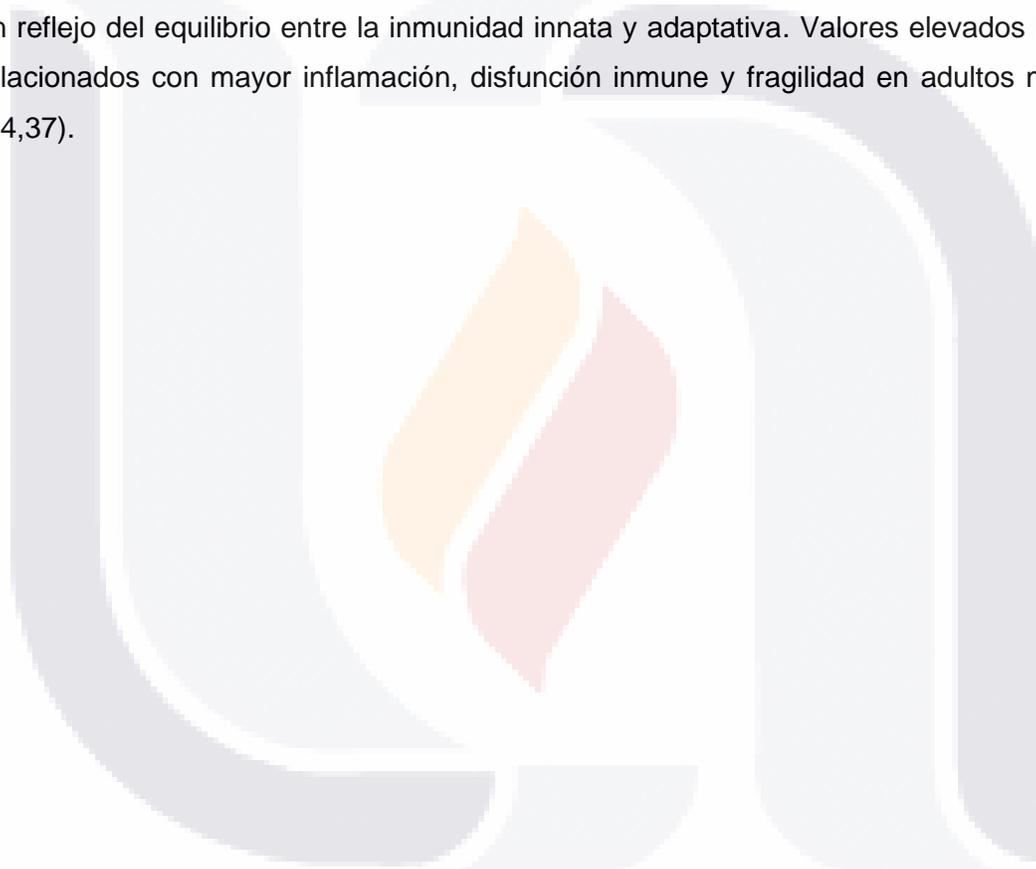
Es una vitamina soluble en grasas que funciona como una hormona esteroidea, desempeñando un papel clave en el metabolismo del calcio y fósforo, además de ser crucial para la salud ósea y muscular. Además, ejerce funciones inmunomoduladoras al influir en la expresión de citoquinas y la actividad de células del sistema inmune innato y adaptativo (29,30).

2.4.2 Fragilidad

Es un síndrome geriátrico que se caracteriza por progresiva de la reserva funcional y fisiológica en múltiples sistemas orgánicos, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad frente a estresores menores. Se asocia con inflamación crónica de bajo grado, sarcopenia y riesgo elevado de eventos adversos como caídas, hospitalización y mortalidad (24,37).

2.4.3 Índice neutrófilo-linfocito (INL)

Es un biomarcador hematológico de inflamación sistémica que se obtiene a partir de la relación entre el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos. Este índice se interpreta como un reflejo del equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa. Valores elevados han sido relacionados con mayor inflamación, disfunción inmune y fragilidad en adultos mayores. (34,37).



3. JUSTIFICACIÓN:

¿Cómo se relaciona la investigación con las prioridades de la región y del país?

La fragilidad en adultos mayores es un “síndrome geriátrico común que se caracteriza por la disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos de salud”. (15) Diversos estudios han señalado que la fragilidad se asocia con procesos de inflamación crónica de bajo grado, lo cual puede contribuir al deterioro funcional progresivo. (18,23,28) En paralelo, se ha documentado con frecuencia la deficiencia de vitamina D en esta población, la cual también se ha vinculado con un mayor riesgo de fragilidad, debido a su papel en la salud ósea, muscular y en la modulación de la respuesta inmunológica. (35)

Esta investigación responde a la necesidad regional de identificar estrategias preventivas o terapéuticas que ayuden a reducir la carga clínica y económica de la fragilidad en el contexto del envejecimiento poblacional en México, donde se ha reportado una prevalencia de entre 12% y 30% en adultos mayores, dependiendo del contexto urbano o rural (40) Este estudio permitirá explorar la relación entre la suplementación con vitamina D y la modulación del índice neutrófilo-linfocito (INL), un biomarcador accesible de inflamación sistémica.

¿Cuál es el objetivo que se busca alcanzar con el conocimiento generado por este estudio?

La finalidad principal es aportar evidencia sobre un posible mecanismo fisiopatológico modificable —la inflamación crónica— mediante una intervención simple como la suplementación con vitamina D. Esto contribuiría al diseño de estrategias clínicas costo-efectivas para reducir las complicaciones asociadas con la fragilidad en personas mayores.

¿Cómo se diseminarán los resultados?

Los resultados del estudio se divulgarán a través de publicaciones científicas indexadas y presentaciones en congresos nacionales especializados en geriatría y salud pública, y mediante la elaboración de recomendaciones clínicas dirigidas a profesionales de atención primaria. Se priorizará también la comunicación de los resultados a través de seminarios académicos en instituciones de salud y universidades públicas.

¿De qué manera se utilizarán los resultados y quiénes serán los principales beneficiarios de los mismos?

Los resultados se utilizarán para fundamentar el uso potencial de la vitamina D como estrategia terapéutica en adultos mayores con fragilidad y biomarcadores inflamatorios elevados. Los principales beneficiarios serán los profesionales de la salud, responsables de políticas públicas y, sobre todo, los adultos mayores en riesgo de deterioro funcional. Esta evidencia podrá ser útil para guiar futuras intervenciones preventivas desde el primer nivel de atención.

Impacto en salud pública

La fragilidad en adultos mayores se asocia con consecuencias clínicas significativas. Estudios internacionales reportan que los adultos mayores frágiles tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor de caídas, hospitalizaciones y mortalidad en comparación con sus pares robustos (41,42). En México, los adultos mayores con fragilidad presentan una tasa de hospitalización del 27%, comparada con el 12% en adultos mayores no frágiles. Además, se ha estimado que la fragilidad incrementa en 1.8 veces el riesgo de dependencia funcional y en 2.2 veces el riesgo de institucionalización (43)

Por lo tanto, esperamos que el conocimiento generado pueda contribuir a establecer si la vitamina D tiene un efecto protector o modulador sobre el estado inflamatorio de adultos mayores frágiles, y, por tanto, si es una intervención con valor clínico en este grupo vulnerable.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La fragilidad es un síndrome geriátrico altamente prevalente en adultos mayores, caracterizado por la disminución multisistémica de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad ante eventos adversos de salud como caídas, discapacidad, hospitalización y muerte (41,44). En su fisiopatología, la inflamación crónica de bajo grado, conocida como "inflammaging", desempeña un papel central, contribuyendo al deterioro funcional progresivo.(45)

Varios biomarcadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), se han relacionado con el fenotipo de fragilidad. (24); no obstante, su medición puede ser costosa o limitada en el ámbito clínico rutinario.

En este contexto, el índice neutrófilo-linfocito (INL), derivado de un hemograma completo, se ha propuesto como un biomarcador alternativo de inflamación sistémica, accesible y de bajo costo(34). Estudios recientes han mostrado que niveles elevados de INL se correlacionan con mayor riesgo de deterioro funcional, hospitalización y mortalidad en adultos mayores(22,25), reflejando el desequilibrio inmunológico característico de la inflammaging. Sin embargo, hasta ahora, no se ha explorado suficientemente si intervenciones dirigidas a modular la inflamación, como la suplementación con vitamina D, pueden modificar favorablemente los niveles de INL en esta población.

La vitamina D, tradicionalmente reconocida por su papel en el metabolismo óseo y muscular(22), ejerce también importantes funciones inmunomoduladoras al regular la producción de citoquinas proinflamatorias(23,28). La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente en adultos mayores y se ha asociado tanto a un incremento del estado inflamatorio sistémico como a una mayor incidencia de fragilidad (23,24). Además, algunos estudios han sugerido que la suplementación con vitamina D podría reducir marcadores inflamatorios como la IL-6 y el TNF- α (23,29,30).

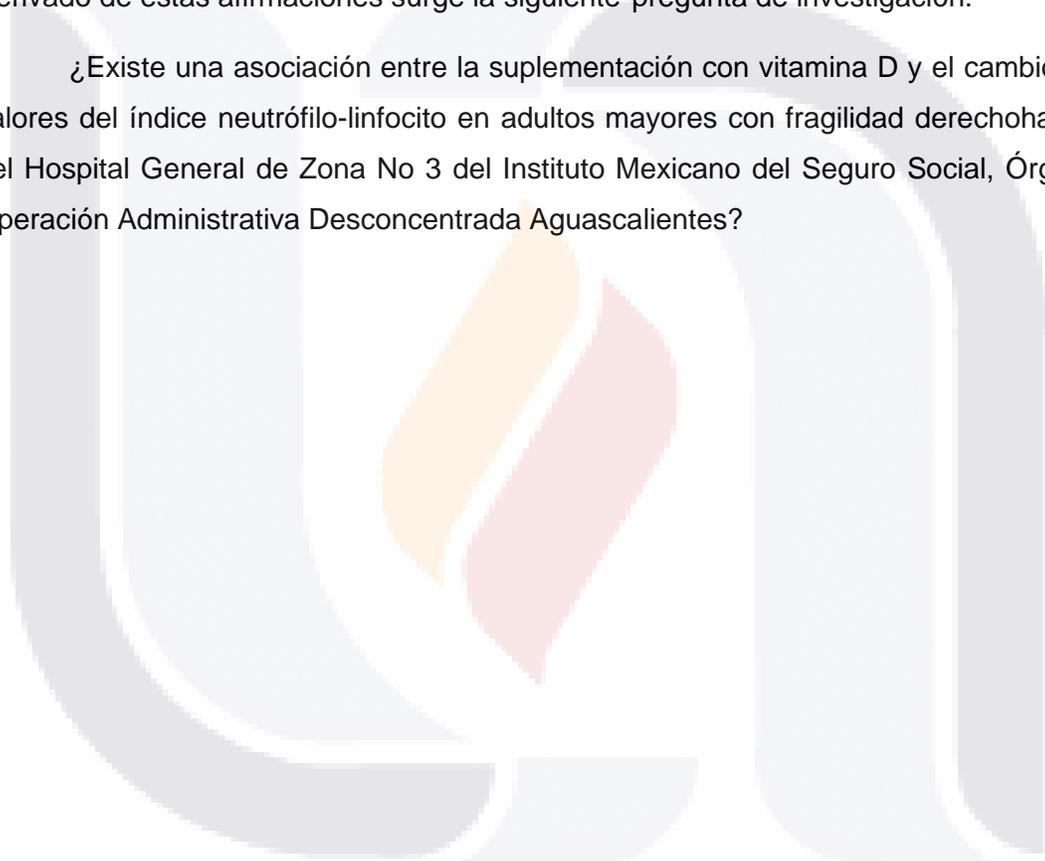
No obstante, pese a estos hallazgos, persiste una brecha en el conocimiento: no existen estudios que evalúen específicamente el impacto de la suplementación con vitamina D sobre el INL en adultos mayores frágiles(36). Este vacío limita la implementación de estrategias de intervención basadas en biomarcadores accesibles.

Dado que el INL elevado se asocia con desenlaces clínicos adversos(18,35,39) y que la vitamina D podría ejercer un efecto modulador del estado inflamatorio (4,38), resulta prioritario investigar si la suplementación con vitamina D es capaz de modificar este biomarcador en adultos mayores con fragilidad. La generación de esta evidencia podría aportar bases científicas para el diseño de estrategias clínicas costo-efectivas orientadas a la prevención del deterioro funcional en el envejecimiento poblacional de México (11)

4.1 Pregunta de investigación

Derivado de estas afirmaciones surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una asociación entre la suplementación con vitamina D y el cambio en los valores del índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes?



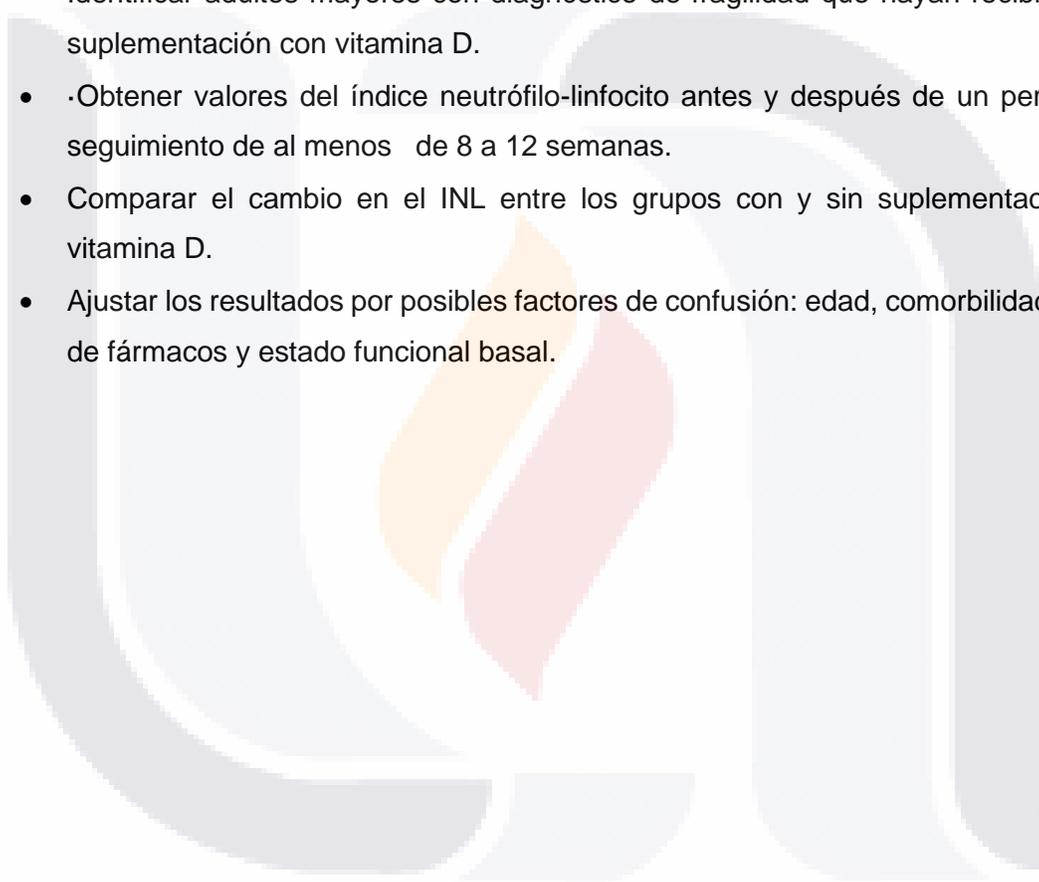
5. OBJETIVOS

5.1 *Objetivo general*

Medir asociación entre la suplementación con vitamina D y el cambio en el índice neutrófilo-linfocito (INL) en adultos mayores con diagnóstico de fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada de Aguascalientes.

5.2 *Objetivos específicos*

- Identificar adultos mayores con diagnóstico de fragilidad que hayan recibido o no suplementación con vitamina D.
- Obtener valores del índice neutrófilo-linfocito antes y después de un período de seguimiento de al menos de 8 a 12 semanas.
- Comparar el cambio en el INL entre los grupos con y sin suplementación con vitamina D.
- Ajustar los resultados por posibles factores de confusión: edad, comorbilidades, uso de fármacos y estado funcional basal.



6. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

6.1 Hipótesis nula (H_0):

No existe diferencia significativa en el cambio del índice neutrófilo-linfocito entre adultos mayores frágiles que recibieron suplementación con vitamina D en comparación con aquellos adultos mayores frágiles que no recibieron suplementación.

6.2 Hipótesis alternativa (H_1):

Existe una diferencia significativa en el cambio del índice neutrófilo-linfocito entre adultos mayores frágiles que recibieron suplementación con vitamina D en comparación con aquellos adultos mayores frágiles que no recibieron suplementación.

7. MATERIAL Y MÉTODOS:

7.1 Diseño de la investigación

El presente estudio se desarrollará bajo un **diseño observacional, de tipo cohorte retrospectiva**. La cohorte estará conformada por adultos mayores con diagnóstico clínico de fragilidad, identificados a partir de registros médicos institucionales. Se dividirá a la población de estudio en dos grupos:

- **Expuestos:** Adulto de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad que hayan recibido suplementación con vitamina D durante el periodo documentado.
- **No expuestos:** Adulto de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad sin suplementación con vitamina D.

7.2 Población de estudio

Todos los adultos mayores de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad, que hayan recibido atención médica en el Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes, durante el periodo comprendido a enero 2021 y marzo 2025, independientemente del motivo de consulta o servicio médico otorgado.

7.3 Población blanco

Adultos mayores de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad, que hayan recibido suplementación con vitamina D y reciban atención médica en el Hospital General de Zona No 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Órgano de Operación Administrativa

Desconcentrada Aguascalientes, durante el periodo comprendido entre enero 2021 y marzo 2025, independientemente del motivo de consulta o servicio médico otorgado.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión

- Adultos de 60 años o más.
- Diagnóstico clínico de fragilidad, registrado en el expediente médico.
- Contar con mediciones del índice neutrófilo-linfocito previo al inicio de la suplementación con vitamina D y una segunda medición entre 8 a 12 semanas posteriores al inicio de la suplementación.
- Contar con información documentada sobre suplementación con vitamina D al inicio de la suplementación y 8 a 12 semanas posteriores).

7.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico activo de infección aguda o enfermedades hematológicas en el momento de la medición del INL.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o con patologías que alteren de forma significativa el perfil hematológico.
- Registros incompletos en variables clave (INL, suplementación, diagnóstico de fragilidad).

7.4.3 Criterios de eliminación

- Expedientes con información duplicada o errores sistemáticos no corregibles.
- Identificación de errores en la codificación diagnóstica que imposibiliten la clasificación válida del caso.

7.5 Unidad de observación

Expediente clínico electrónico del adulto de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad, que cumpla con los criterios de selección.

7.6 Unidad de análisis

Niveles del índice neutrófilo-linfocito según el estado de suplementación con vitamina D en adulto de 60 años o más con diagnóstico de fragilidad, que cumpla con los criterios de selección.

7.7 Técnica de muestreo

Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, lo que implica seleccionar todos los casos que cumplan con los criterios de inclusión establecidos y no incurran en criterios de exclusión o eliminación, a partir de los expedientes clínicos disponibles en la base de datos institucional o sistema de registro médico electrónico. Se incluirán adultos mayores con diagnóstico de fragilidad, con mediciones del índice neutrófilo-linfocito (INL) y con información documentada sobre el estado de suplementación con vitamina D.

7.8 Tamaño de la muestra

Para estimar el tamaño de muestra adecuado, se consideró un diseño de cohorte retrospectiva con una relación 1:1 entre los grupos de expuestos (suplementación con vitamina D) y no expuestos. Como base, se utilizó la proporción de adultos mayores con diagnóstico de fragilidad, reportada en estudios realizados en Latinoamérica, como el llevado a cabo en Colombia, donde se encontró una prevalencia de fragilidad del 17.9% en personas mayores de 60 años. (45) Aunque esta proporción no corresponde directamente al desenlace (INL elevado), permite justificar epidemiológicamente el enfoque poblacional del estudio.

Dado que la evidencia sobre el efecto de la vitamina D sobre el INL es limitada y heterogénea, se tomó como referencia un cambio mínimo clínicamente relevante del 20% en la prevalencia de INL elevado en el grupo expuesto. Este valor es consistente con hallazgos de estudios clínicos en los que se ha observado una disminución significativa del INL tras la suplementación con vitamina D en diversas poblaciones, aunque con variabilidad según dosis, duración y condiciones clínicas. (44,45)

Usando la herramienta OpenEpi (versión en línea), con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, se obtuvo un tamaño de muestra total estimado de 388 personas (194 por grupo). Este tamaño permite detectar una diferencia del 20% en la prevalencia del desenlace (INL elevado) entre grupos con y sin suplementación.

7.9 Plan para la recolección y análisis de datos

Una vez aprobado el protocolo de investigación por las instancias correspondientes y obtenida la autorización institucional, se iniciará el proceso de recolección de datos en el Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, perteneciente al Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada en el estado de Aguascalientes.

La recolección de la información se llevará a cabo mediante la consulta de los expedientes clínicos electrónicos disponibles en la plataforma institucional del Expediente Clínico Electrónico (ECE) de segundo nivel de atención, específicamente en el área de consulta externa. Se revisarán de manera sistemática las notas de valoración del servicio de Geriatría, las notas de evolución médica, los registros del área de Trabajo Social y los resultados de laboratorio que documenten el diagnóstico de fragilidad en los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el presente protocolo.

Con el objetivo de asegurar la estandarización del proceso y la calidad de los datos obtenidos, se llevará a cabo una capacitación dirigida al personal responsable de la recolección de datos. Dicha capacitación se realizará en el aula de docencia del Hospital General de Zona No. 3 del IMSS y será impartida por el investigador principal del estudio. Está programada en dos sesiones presenciales, cada una con una duración de dos horas, a realizarse durante la semana previa al inicio formal de la recolección de datos.

Durante las sesiones, se utilizará como material de apoyo el manual operacional del estudio, una guía detallada para el llenado del instrumento de recolección, un modelo de expediente clínico con ejemplos simulados, el listado oficial de criterios de inclusión y exclusión, así como una hoja de control de calidad diseñada para verificar la correcta captura de los datos. Se hará especial énfasis en la identificación precisa de las variables del estudio y en la interpretación uniforme de la información contenida en los expedientes clínicos electrónicos, con el fin de evitar sesgos y errores de registro.

Este proceso de capacitación tiene como finalidad garantizar que todos los recolectores de datos, independientemente de su experiencia previa, cuenten con los conocimientos y habilidades necesarias para aplicar de forma consistente los criterios del estudio y seguir los procedimientos definidos en el protocolo de investigación.

7.10 Logística

Se elaboró un formato específico para la recolección de la información estructurado tipo lista de cotejo, específicamente desarrollado para este estudio, que incluye variables sociodemográficas, clínicas, funcionales, farmacológicas y bioquímicas relevantes. Este instrumento se aplicará de forma retrospectiva a través de la revisión sistemática de expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes atendidos en el HGZ No. 3 durante el periodo 2022–2024.

7.11 Descripción del instrumento de recolección de información

La lista de cotejo contempla las siguientes secciones principales:

- Datos generales del paciente: nombre, NSS, edad, sexo, estado civil, escolaridad y ocupación.
- Antecedentes personales no patológicos y patológicos: tabaquismo, alcoholismo, exposición a biomasa, comorbilidades específicas (diabetes, hipertensión, cardiopatías, dislipidemia, entre otras), y antecedentes quirúrgicos.
- Estado nutricional: calculado a partir de peso, talla e IMC, clasificado según la OMS.
- Estado funcional: evaluado mediante el índice de Katz y el grado de incapacidad funcional.
- Uso de medicamentos: registro detallado de hasta 22 categorías terapéuticas, incluyendo uso de vitamina D.
- Biomarcadores:
 - Vitamina D sérica: valores basales y de seguimiento (semana 8–12), si están disponibles.
 - Citometría hemática: valores absolutos de neutrófilos y linfocitos, hemoglobina y cálculo del índice neutrófilo-linfocito (INL).
- Síndromes geriátricos: presencia/ausencia de 11 síndromes comúnmente observados en adultos mayores.
- Fragilidad: El diagnóstico de fragilidad será identificado a partir de los códigos que correspondan a la condición de fragilidad, tales como los definidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): R54 – Senilidad / fragilidad senil (sin mención de psicosis)

7.12 Plan para el procesamiento de los datos

Los datos recolectados serán verificados, depurados y organizados para su análisis estadístico en una hoja de Excel. Se realizará una doble revisión para asegurar la integridad de la información y se identificarán posibles valores atípicos o datos faltantes. Toda la

información será codificada y registrada en una base de datos digital, garantizando la anonimización y la confidencialidad de los pacientes.

7.13 Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará utilizando el software STATA versión 17, considerando un nivel de significancia establecido en $p < 0.05$ e intervalos de confianza del 95%. Análisis descriptivo: Se realizará una caracterización general de la población estudiada. Para las variables cuantitativas, como la edad y el índice neutrófilo-linfocito, se emplearán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico), según la distribución de los datos, la cual será evaluada mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para las variables cualitativas (sexo, escolaridad, estado civil, niveles de fragilidad según la CFS, uso de vitamina D), se calcularán frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Análisis bivariado: Se explorarán diferencias estadísticamente significativas entre la suplementación con vitamina D (variable dicotómica: sí/no) y el cambio en el índice neutrófilo-linfocito (variable continua) utilizando: Prueba t de Student si el INL presenta distribución normal. Prueba de U de Mann-Whitney si no se cumple el supuesto de normalidad. Asimismo, se analizará la correlación entre la fragilidad (según CFS, variable ordinal) y el INL mediante la prueba de correlación de Spearman o análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis), según corresponda.

Análisis multivariado: Para ajustar por posibles factores de confusión (como edad, sexo, comorbilidades u otras variables clínicas relevantes), se realizará un análisis multivariado mediante: Regresión lineal múltiple, si se asume normalidad del INL como variable dependiente. Alternativamente, se considerará el uso de modelos de regresión logística si se categoriza el INL en valores elevados o no (según puntos de corte clínicamente relevantes). Todos los modelos incluirán variables de control seleccionadas con base en su relevancia clínica y significancia estadística en el análisis bivariado ($p < 0.05$).

Variabes de estudio

- Datos sociodemográficos: edad, sexo, escolaridad, estado civil, peso, talla, estado civil, ocupación, escolaridad.

- Datos clínicos: tabaquismo, alcoholismo, exposición a biomasa, alergias a medicamentos, transfusiones, fracturas, cirugías, comorbilidades, uso de fármacos y tipo, estado funcional, presencia de síndromes geriátricos.
- Niveles séricos de Vitamina D en dos tiempos (inicial y a las 8-12 semanas), dosis de vitamina D indicada.
- Índice neutrófilo-linfocito (INL): calculado a partir de los conteos absolutos de neutrófilos y linfocitos contenidos en la biometría hemática.
- Grado de fragilidad: Se obtendrá a partir del estado basal funcional descrito por el personal médico en la valoración geriátrica.

7.14 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Indicador	Escala	Ítems
Edad	Edad cronológica expresada en años cumplidos.	Años cumplidos	Numérica continua	Fecha de nacimiento
Sexo	Condición biológica determinada al nacer (masculino o femenino).	Masculino/Femenino	Categórica nominal	Sexo registrado en expediente
Estado civil	Situación conyugal legal del paciente (casado, soltero, viudo, etc.).	1. Casado 2. Soltero 3. Viudo 4. Divorciado 5. Unión libre	Categórica nominal	Estado civil registrado en expediente
Escolaridad	Último grado de estudios alcanzado por el paciente.	1. Sin escolaridad 2. Básica primaria 3. Básico secundaria	Ordinal	Nivel educativo registrado en expediente

		<ul style="list-style-type: none"> 4. Medio superior 5. Medio superior con carrera técnica 6. Superior 7. Posgrado 		
Ocupación	Actividad laboral o función desempeñada por el paciente.	<ul style="list-style-type: none"> 1. funcionarios, directores y jefes 2. Profesionistas y técnicos 3. Trabajadores auxiliares en actividades administrativas (46) 4. Comerciantes, empleados en ventas y agentes de ventas 5. Trabajadores en servicios personales y de vigilancia (46) 6. Trabajadores en actividades agrícolas, ganaderas, forestales, caza y pesca. (46) 7. Trabajadores artesanales, en la construcción y otros oficios(46) 8. Operadores de maquinaria industrial, 	Categoría nominal	Ocupación registrada

		ensambladores, choferes y conductores de transporte (46) 9. Trabajadores en actividades elementales y de apoyo. (47) 10. Otra		
--	--	---	--	--

Tabla 2 - Variables clínicas y bioquímicas

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Escal a	Ítems/Codificaci ón
Tabaquismo	Tabaquismo es una condición caracterizada por el consumo habitual de productos derivados del tabaco, principalmente a través del acto de fumar (cigarrillos, cigarros, pipa), aunque también puede incluir otras formas como el tabaco sin combustión (rapé, tabaco de mascar).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fumador actual: Persona que consume cualquier producto de tabaco en el momento de la encuesta (diariamente u ocasionalmente). 2. Exfumador: Persona que fumó en el pasado, pero ha dejado de hacerlo y no ha consumido en los últimos 12 meses. 3. Nunca fumador: Persona que nunca ha fumado 	Nomin al	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fumador actual 2. Exfumador 3. Nunca fumador

		o ha fumado menos de 100 cigarrillos en su vida y no consume actualmente. (48)		
Alcoholismo	Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el alcoholismo, denominado clínicamente como trastorno por consumo de alcohol, es un patrón problemático de consumo de bebidas alcohólicas que causa deterioro o malestar clínicamente significativo, manifestado por al menos dos de los siguientes criterios en un período de 12 meses: tolerancia, abstinencia,	<p>1. Consumo actual de alcohol: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en México, (49) un consumidor actual es aquella persona que ha consumido al menos una bebida alcohólica estándar durante el último año.</p> <p>Una bebida estándar equivale a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 355 ml de cerveza (una lata o botella) • 150 ml de vino • 45 ml de licor fuerte (tequila, 	Nominal	<p>Consumo de alcohol</p> <p>1. Consumo actual de alcohol</p> <p>2. Consumo problemático de alcohol.</p> <p>3. Dependencia (alcoholismo):</p>

	<p>consumo en mayores cantidades o por más tiempo del previsto, deseo persistente de controlar el consumo, abandono de actividades, consumo pese a consecuencias negativas, entre otros. OMS, CIE-11, 2019.</p>	<p>ron, whisky, etc.)</p> <p>2. Consumo problemático de alcohol: Episodios de consumo excesivo (≥ 5 copas por ocasión, conocido como "binge drinking"), con antecedente de incumplimiento de obligaciones laborales, académicas o sociales por consumo, uso de alcohol en situaciones de riesgo (conducción, manejo de maquinaria) o problemas de salud física o mental asociados al consumo.</p> <p>3. Dependencia (alcoholismo):</p>		
--	---	--	--	--

		<p>Presencia de síntomas de abstinencia (temblores, irritabilidad, ansiedad), desarrollo de tolerancia (necesidad de consumir mayores cantidades para el mismo efecto), consumo compulsivo, con pérdida de control, deseo persistente o esfuerzos infructuosos por reducir o controlar el consumo, prioridad del consumo sobre otras actividades importantes (laborales, familiares) (50)</p>		
Exposición a biomasa	Exposición a biomasa se refiere a la inhalación crónica de humo generado por la combustión de materiales orgánicos sólidos, como leña, carbón vegetal, estiércol	<p>1. Exposición a biomasa baja</p> <p>< 2 horas diarias o < 10 años de exposición acumulada</p>	Nomin al dicoto mica	<p>1. Exposición a biomasa baja</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>2. Exposición a biomasa moderada</p>

	<p>seco o residuos agrícolas, utilizados como fuente de energía para cocinar, calentar o iluminar en ambientes domésticos, especialmente en zonas rurales o con acceso limitado a energías limpias.</p>	<p>2. Exposición a biomasa moderada</p> <p>2–4 horas diarias y/o 10–20 años de exposición</p> <p>3. Exposición a biomasa alta</p> <p>> 4 horas diarias y > 20 años de exposición acumulada</p>		<p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>3. Exposición a biomasa alta</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p>
Comorbilidad es	<p>Comorbilidad es la presencia de una o más enfermedades adicionales que coexisten con la enfermedad principal o motivo de atención médica en un mismo paciente.</p>	<p>1. Enfermedades cardiovasculares (cardiopatías).</p> <p>2. Hipotiroidismo.</p> <p>3. Diabetes mellitus</p> <p>4. Enfermedad renal crónica</p> <p>5. Hipertensión arterial</p> <p>6. Cáncer (cualquier tipo)</p> <p>7. Enfermedad reumatológica (artritis, lupus, etc.)</p>	Nomin al dicotomica	<p>1. Enfermedades cardiovasculares (cardiopatías).</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>2. Hipotiroidismo.</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>3. Diabetes mellitus</p>

		8. Enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, etc.)	<p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>4. Enfermedad renal crónica</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>5. Hipertensión arterial</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>6. Cáncer (cualquier tipo)</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>7. Enfermedad reumatológica (artritis, lupus, etc.)</p> <p>1. Si</p> <p>2. No</p> <p>8. Enfermedad respiratoria crónica (asma, EPOC, etc.)</p>
--	--	---	--

				1. Si 2. No
Antecedentes quirúrgicos	Registro de intervenciones quirúrgicas previas a las que ha sido sometido un paciente, ya sea de forma ambulatoria o con hospitalización, independientemente de su complejidad o finalidad (diagnóstica, terapéutica o reconstructiva)	Número y tipo de cirugías	Nominal	Antecedente de cirugía (abdominal, cardíaca, ortopédica, ginecológica, etc.) 1. Si 2. No
Peso corporal	Peso corporal es la medida de la masa total del cuerpo de una persona, expresada en kilogramos (kg).	Peso corporal	Continua	Peso registrado en kilogramos
Talla	Estatura en metros.	Estatura	Continua	Talla registrada en metros
IMC	Índice de Masa Corporal, calculado como peso (kg) dividido entre talla (m ²). (51)	1. Bajo peso: < 18.5 kg/m ² 2. Peso normal: 18.5–24.9 kg/ m ² 3. Sobrepeso: 25–29.9 kg/m ²	Categorical	IMC correspondiente 1. Bajo peso 2. Peso normal 3. Sobrepeso

		4. Obesidad clase I (moderada): 30.0 – 34.9 5. Obesidad clase II (severa): 35.0 – 39.9 6. Obesidad clase III (mórbida): ≥ 40.0		4. Obesidad clase I 5. Obesidad clase II 6. Obesidad clase III (51)
Uso de vitamina D	Registro del uso terapéutico de suplementos de vitamina D.	Suplementación	Nominal	Registro de administración 1. Si 2. No
Vitamina D sérica	Concentración sérica de 25-hidroxivitamina D medida en ng/mL.	1. Deficiencia severa < 10 ng/mL 2. Deficiencia 10 – 19.9 ng/mL 3. Insuficiencia 20 – 29.9 ng/mL 4. Suficiencia (óptima): 30 – 50 ng/mL 5. Posible exceso 51 – 100 ng/mL 6. Toxicidad > 100 ng/ml	Ratio	Valor inicial de Concentración sérica de 25-hidroxivitamina D medida en ng/mL. Valor de concentración sérica de 25-hidroxivitamina D medida en ng/mL a las 8 a 12 semanas de inicio de suplementación
Neutrófilos	Conteo absoluto de neutrófilos según citometría hemática.	Células inmunes	Ratio	Valor hemático del conteo absoluto de neutrófilos

				según citometría hemática inicial. Valor hemático del conteo absoluto de neutrófilos según citometría hemática a las 8 a 12 semanas de inicio de suplementación con vitamina D
Linfocitos	Conteo absoluto de linfocitos según citometría hemática.	Células inmunes	Ratio	Valor hemático del conteo absoluto de linfocitos según citometría hemática inicial Valor hemático del conteo absoluto de linfocitos según citometría hemática a las 8 a 12 semanas de inicio de suplementación con vitamina D
INL	El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un	INL Normal: 1.5 – 3.0	Ratio	Valor del Índice Neutrófilo/ Linfocito inicial

	biomarcador (52)hematológico , se expresa como una razón entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en sangre periférica	INL Elevado leve: 3.1 – 5.0 INL Elevado moderado: 5.1 – 9.0 INL Elevado: severo > 9.0		Valor del Índice Neutrófilo/ Linfocito a las 8 a 12 semanas de inicio de suplementación con vitamina D
--	--	---	--	--

Tabla 3 - Variables de fragilidad y funcionalidad geriátrica

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicador	Escala	Ítems
Índice de Katz	Escala para medir independencia en actividades básicas de la vida diaria.	Evalúa 6 actividades básicas: 1. Bañarse 2. Vestirse 3. Ir al baño 4. Trasladarse (moverse dentro del hogar) 5. Continencia 6. Alimentarse	Cada actividad se califica como: <ul style="list-style-type: none"> • Independiente (1 punto) • Dependiente (0 puntos) Puntaje total (máx. = 6) Grado de dependencia 1. Independencia total: 6 puntos	Ordinal	Ítems Katz A-F 1. Independencia total 2. Dependencia leve 3. Dependencia moderada 4. Dependencia

			<p>2. Dependencia leve: 4–5 puntos</p> <p>3. Dependencia moderada: 2–3 puntos</p> <p>4. Dependencia severa o total: 0–1 punto</p>		a severa o total
Síndromes geriátricos	Presencia de síndromes geriátricos como caídas, incontinencia, etc.	<p>1. Deterioro cognitivo y demencia: Incluye trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias. Se caracteriza por alteraciones en la memoria, el juicio, el lenguaje y la orientación.</p> <p>2. Delirium: Estado agudo y reversible de</p>	Sí/No por cada síndrome	Nominal	<p>1. Deterioro cognitivo y demencia</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>2. Delirium</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>3. Depresión en el anciano</p> <p>1. Si 2. No</p>

		<p>confusión, con alteración de la atención y conciencia, de aparición súbita, a menudo secundario a enfermedades médicas, fármacos o infecciones.</p> <p>3. Depresión en el anciano: Trastorno afectivo frecuente, muchas veces subdiagnosticad o. Puede presentarse con síntomas cognitivos, pérdida de interés, insomnio o falta de energía.</p> <p>4. Incontinencia urinaria: Pérdida involuntaria de orina, no siempre</p>			<p>4. Incontinenci a urinaria</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>5. Caídas</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>6. Trastornos de la marcha y del equilibrio</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>7. Síndrome de inmovilidad</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>8. Fragilidad</p> <p>1. Si 2. No</p>
--	--	---	--	--	---

		<p>causada por alteraciones urológicas. Afecta la calidad de vida y puede provocar aislamiento social.</p> <p>5. Caídas: Evento centinela en geriatría. Se asocia a fracturas, pérdida de independencia, hospitalizaciones y mayor mortalidad.</p> <p>6. Trastornos de la marcha y del equilibrio: Alteraciones en la forma de caminar o en la estabilidad postural, que incrementan el riesgo de caídas y reducen la movilidad.</p>			<p>9. Polifarmacia</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>10. Malnutrición</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>11. Úlceras por presión</p> <p>1. Si 2. No</p> <p>12. Abuso y maltrato del adulto mayor</p> <p>1. Si 2. No</p>
--	--	--	--	--	--

		<p>7. Síndrome de inmovilidad: Pérdida progresiva de la capacidad funcional para moverse, con impacto negativo en todos los sistemas corporales.</p> <p>8. Fragilidad: Estado de vulnerabilidad fisiológica, caracterizado por disminución de la reserva funcional, incrementando el riesgo de efectos adversos ante factores estresantes.</p> <p>9. Polifarmacia: Uso simultáneo de múltiples medicamentos (habitualmente</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>≥5), lo cual incrementa el riesgo de efectos adversos, interacciones farmacológicas y errores de medicación.</p> <p>10. Malnutrición:</p> <ul style="list-style-type: none">- Deficiencia de ingesta calórica o de nutrientes, asociada a pérdida de peso no intencionada, debilidad y deterioro inmunológico. <p>11. Úlceras por presión:</p> <ul style="list-style-type: none">- Lesiones cutáneas provocadas por presión prolongada sobre prominencias óseas, frecuentemente			
--	--	--	--	--	--

		<p>en personas inmovilizadas.</p> <p>12. Abuso y maltrato del adulto mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprende abuso físico, emocional, económico, sexual o negligencia. 			
Fragilidad	Síndrome clínico caracterizado por pérdida de reserva fisiológica y funcional.	<p>0. NO FRÁGIL</p> <p>1 muy en forma: activo, enérgico, motivado, hace ejercicio regularmente.</p> <p>2 en forma, sin enfermedad activa, pero menos activo que el nivel 1.</p> <p>3. Bien, con problemas de salud controlados.</p> <p>1. FRÁGIL</p> <p>4 fragilidad muy leve: síntomas de lentitud o fatiga,</p>	Presencia de criterios de fragilidad	Ordinaria	<p>Clasificación de fragilidad – Clinical Frailty Scale (CFS)</p> <p>0. No fragil</p> <p>1. Muy en forma</p> <p>2. En forma</p> <p>3. Bien, con manejo de enfermedades</p> <p>1. Frágil</p> <p>4. Con fragilidad muy leve</p>

		<p>dependencia en tareas complejas.</p> <p>5 fragilidad leve: necesita ayuda con actividades domésticas o fuera del hogar.</p> <p>6 fragilidad moderada: necesita ayuda con actividades básicas del día a día.</p> <p>7 fragilidad severa: completamente dependiente, pero estable clínicamente.</p> <p>8 fragilidad muy severa: completamente dependiente y con deterioro progresivo.</p> <p>9 enfermo terminal: esperanza de vida < 6 meses, frágil o no frágil.(53)</p>			<p>5. Con fragilidad leve (53,54)</p> <p>6. Con fragilidad moderada</p> <p>7. Con fragilidad severa</p> <p>8. Con fragilidad muy severa</p> <p>9. Enfermo terminal (54)</p>
--	--	---	--	--	---

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apega a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la Asociación Médica Mundial,(55) la cual establece normas internacionales para la investigación médica en seres humanos, incluyendo el uso de material biológico e información identificable. Se toma como referencia su revisión más reciente de 2024, que incorpora principios reforzados ante los desafíos contemporáneos, tales como: mayor protección de poblaciones vulnerables, transparencia en la publicación de resultados, justicia en la selección de participantes y fortalecimiento del papel de los Comités de Ética en Investigación (CEI). Se garantiza el respeto a la dignidad humana, la privacidad, el consentimiento informado y la revisión previa por el comité correspondiente. (56)

El estudio también se sustenta en los principios éticos fundamentales del Informe Belmont (1979): (57)

- Respeto por las personas: garantizado mediante la confidencialidad de los datos y la solicitud de exención de consentimiento informado, al tratarse de un estudio retrospectivo sin contacto directo con los pacientes. (57)
- Beneficencia: se asegura minimizando todo riesgo, ya que no se interviene ni modifica el estado de salud o información sensible de los participantes. (57)
- Justicia: aplicada en la selección equitativa de los expedientes clínicos, sin discriminación alguna. (57)

En el contexto nacional, se observarán los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud, especialmente lo dispuesto en su Título Quinto(58). De igual forma, este protocolo se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (59)(última reforma publicada el 2 de abril de 2014), en lo relativo a:

- Título Segundo – Aspectos éticos:
 - o Artículo 13: respeto a la dignidad y derechos de los sujetos.
 - o Artículo 14: evaluación previa por el Comité de Ética y autorización institucional.
 - o Artículo 16: protección de la privacidad y confidencialidad.
 - o Artículo 17: clasificación como investigación sin riesgo, al tratarse de una revisión retrospectiva de expedientes clínicos sin intervención o identificación directa de los sujetos.

- o Artículos 20 al 24: se solicitará la exención de consentimiento informado ante el Comité de Ética, garantizando que toda la información sea codificada y anonimizada.
- No aplica a menores de edad, mujeres embarazadas, en puerperio o lactancia, ni a recién nacidos (Capítulos III y IV). (60)
- No se trabajará con grupos vulnerables o subordinados; en caso de que alguno sea identificado en la revisión retrospectiva, su información será tratada con estricta confidencialidad, sin implicar riesgo ni repercusiones institucionales o legales. (60)
- No se contempla investigación con medicamentos, dispositivos o intervenciones terapéuticas, por lo que el Título Tercero no aplica. (60)

En cumplimiento del Título Sexto, la ejecución del estudio estará a cargo del investigador principal y un médico residente, conforme al protocolo aprobado. Al concluir, se entregará el informe técnico correspondiente ante los Comités de Ética e Investigación del HGZ No.3, y se podrá proceder a la publicación de los resultados según los lineamientos institucionales. Este protocolo no implica situaciones de riesgo biológico ni compromete la bioseguridad del entorno clínico. (61)

9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se conto con el apoyo de un asesor clínico que ayudo a conducir el presente estudio, y un médico residente quien recabó los datos y realizo el análisis estadístico con apoyo de un asesor. El equipo y los programas necesarios, así como material impreso corrieron a cargo del médico residente responsable.

9.1 Recursos humanos:

Investigador responsable: Dra. Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez, participó con la asesoría, revisión del protocolo de investigación, y supervisará la aplicación de los cuestionarios.

Investigador asociado: Dra. Gabriela Preza Ruiz, realizó la investigación bibliográfica, redacción del protocolo, recolección y análisis de datos

9.2 Recursos materiales:

Tabla 4. Recursos materiales

Concepto	Cantidad	Precio por unidad	Costo total
Bolígrafos	30	\$6.00	\$180.00
Hojas de papel (resma)	2	\$130.00	\$260.00
Tablas de apoyo	2	\$65.00	\$130.00
Engrapadora	1	\$160.00	\$160.00
Grapas (caja)	2	\$30.00	\$60.00
Carpetas	10	\$15.00	\$150.00
Folders manila	20	\$6.00	\$120.00
Etiquetas adhesivas	3	\$25.00	\$75.00
Resaltadores	6	\$10.00	\$60.00
Cinta adhesiva	2	\$20.00	\$40.00
Fotocopias	200	\$0.60	\$120.00
Calculadora	1	\$280.00	\$280.00
Memoria USB	1	\$120.00	\$120.00
Servicio de Internet	1	\$500.00	\$500.00
TOTAL	-	-	\$2,265.00

9.3 Recursos Financieros.

Todos los recursos económicos fueron costeados directamente por los investigadores.

9.4 Factibilidad

El equipo de investigación posee amplia experiencia en el diseño, implementación y análisis de estudios. La recolección de datos fue posible gracias al acceso directo a los expedientes clínicos del Servicio de Medicina Interna, Geriátrica y al apoyo institucional del IMSS. Los consumibles necesarios, como material de oficina, fueron financiados por los propios investigadores, garantizando la viabilidad del proyecto.

9.5 Infraestructura

El Hospital General de Zona número 3 «Jesús María, Aguascalientes» cuenta con las instalaciones pudiéndose llevar a cabo la recolección de los datos. Se cuenta con la experiencia y la capacidad técnica para la ejecución y análisis de estudios observacionales. Este hospital dispone de un servicio de archivo clínico que permitió el acceso a expedientes médicos necesarios para alcanzar el objetivo planteado.

9.6 Conflicto de intereses

El equipo de investigación declara que no existen conflictos de intereses que puedan influir en el diseño, ejecución, análisis o divulgación de los resultados. Ningún integrante del equipo recibió beneficios económicos, financieros o materiales de empresas, instituciones o terceros relacionados con los objetivos del estudio. Se dispuso de todos los recursos necesarios para la implementación de este protocolo, incluyendo materiales de oficina, acceso a software y consumibles, serán proporcionados por los investigadores a través de recursos propios. La institución donde se realizó el estudio, el Hospital General de Zona Número 3 «Jesús María», no otorgó financiamiento específico para este proyecto, y su participación se limitó al apoyo logístico y la facilitación de los expedientes clínicos necesarios, conforme a los lineamientos del IMSS.

El estudio se ha diseñado exclusivamente con fines académicos y científicos, sin intereses comerciales. No obstante, cualquier posible conflicto de interés que surja durante el desarrollo del estudio será reportado de inmediato al Comité de Ética en Investigación y al Comité Local de Investigación en Salud del IMSS para su revisión y resolución.

Tabla 5. Cronograma de actividades.

Actividad	ENE 2025	FEB 2025	MAR 2025	ABR 2025	MAY 2025
Selección del tema	R				
Revisión de literatura científica y marco teórico	R	R			
Diseño y elaboración del protocolo		R	R		
Sometimiento del protocolo ante comités locales de ética e investigación en salud				R	
Revisión y extracción de datos de expedientes clínicos				R	
Concentración y validación de la información recolectada				R	R
Procesamiento estadístico de los datos				R	R
Interpretación, discusión y redacción de resultados				R	R
Elaboración final del informe y conclusiones					R

R: Realizado.

10. RESULTADOS

10.1 Distribución de características sociodemográficas

Se presenta la distribución sociodemográfica de la población estudiada (n = 388) (tabla 6). En cuanto al sexo, el 64.18% de los participantes fueron hombres (n = 249), mientras que el 35.82% fueron mujeres (n = 139). La edad fue categorizada en cuatro grupos, predominando los adultos mayores entre 70 y 79 años con un 40.46% (n = 157), seguidos por aquellos entre 80 y 89 años (34.54%, n = 134), de 60 a 69 años (18.04%, n = 70), y finalmente los de 90 a 99 años (6.96%, n = 27).

Respecto al estado civil, el 54.64% (n = 212) estaban casados o en unión libre, mientras que el 45.36% (n = 176) eran divorciados, viudos o solteros. La mayoría de los participantes no se encontraban en actividad económica (75.00%, n = 291), en contraste con un 25.00% (n = 97) que sí estaban económicamente activos.

En cuanto al nivel educativo, se observó que el 79.38% (n = 308) contaba con educación básica, un 13.66% (n = 53) no tenía escolaridad, y solo el 6.96% (n = 27) tenía educación superior. Finalmente, al clasificar el índice de masa corporal (IMC), la mayoría presentó un IMC normal (63.28%, n = 243), seguido de bajo peso (16.93%, n = 65), sobrepeso (12.50%, n = 48), y obesidad (7.29%, n = 28).

Tabla 6. Distribución de características sociodemográficas

Variable	Categoría	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo	Hombre	249	64.18
	Mujer	139	35.82
Edad (categorías)	60–69 años	70	18.04
	70–79 años	157	40.46
	80–89 años	134	34.54
	90–99 años	27	6.96
Estado civil	Casado/Unión libre	212	54.64
	Divorciado/Viudo/Soltero	176	45.36
Ocupación	Económicamente activa	97	25.00

	No económicamente activa	291	75.00
Escolaridad	Educación básica	308	79.38
	Educación superior	27	6.96
	Sin escolaridad	53	13.66
Índice de masa corporal	Bajo peso	65	16.93
	Normal	243	63.28
	Sobrepeso	48	12.50
	Obesidad	28	7.29

10.2 Distribución de comorbilidades en adultos mayores con fragilidad

Se muestra la distribución de diversas comorbilidades en una muestra de 388 adultos mayores diagnosticados con fragilidad. La hipertensión arterial fue la enfermedad más prevalente en esta población, reportada en el 81.2% de los participantes, seguida de la diabetes mellitus con un 60.1% y la enfermedad renal crónica, presente en el 39.7% de los casos. También se observó una alta proporción de hipotiroidismo (31.4%) y enfermedad cardíaca (35.1%). En contraste, otras condiciones como la dislipidemia (13.7%), enfermedad reumatológica (17.3%), enfermedad respiratoria crónica (19.3%) y el antecedente de cáncer (8.5%) fueron menos prevalentes. La presencia de múltiples comorbilidades es consistente con el perfil clínico de pacientes frágiles, quienes suelen presentar una carga significativa de enfermedades crónicas que contribuyen a su vulnerabilidad funcional y metabólica.

Tabla 7. Distribución de comorbilidades en adultos mayores con fragilidad

Comorbilidad	Respuesta	Frecuencia	Porcentaje (%)
Enfermedad cardíaca	Sí	136	35.1
	No	252	64.9
Diabetes mellitus	Sí	233	60.1
	No	155	39.9
Hipertensión arterial	Sí	315	81.2

	No	73	18.8
Enfermedad reumatológica	Sí	67	17.3
	No	321	82.7
Dislipidemia	Sí	53	13.7
	No	335	86.3
Hipotiroidismo	Sí	122	31.4
	No	266	68.6
Enfermedad renal crónica	Sí	154	39.7
	No	234	60.3
Cáncer	Sí	33	8.5
	No	355	91.5
Enfermedad respiratoria	Sí	75	19.3
	No	313	80.7

10.3 Distribución de síndromes geriátricos en adultos mayores derechohabientes del HGZ No. 3 del IMSS, Aguascalientes.

La tabla 8 muestra la frecuencia y el porcentaje de presentación de diversos síndromes geriátricos en una población de 388 adultos mayores derechohabientes. Se observó que los síndromes más prevalentes fueron la polifarmacia (93.3%), el deterioro cognitivo (63.1%) y los síntomas depresivos o de ansiedad (56.7%). También se reportaron con alta frecuencia las caídas (44.6%), alteraciones de la marcha y el equilibrio (39.2%) e incontinencia urinaria (30.7%).

En contraste, los síndromes menos comunes incluyeron las úlceras por presión (4.4%) y el abuso o maltrato (1.0%), aunque su identificación sigue siendo clínicamente relevante por su impacto en la calidad de vida. Estos datos reflejan la elevada carga de condiciones geriátricas en la población estudiada y subrayan la importancia de su detección sistemática en entornos clínicos.

Tabla 8. Distribución de síndromes geriátricos en adultos mayores derechohabientes del HGZ No. 3 del IMSS, Aguascalientes

Síndrome geriátrico	Respuesta	Frecuencia	Porcentaje (%)
Deterioro cognitivo	Sí	245	63.1
	No	143	36.9
Inmovilidad	Sí	85	21.9
	No	303	78.1
Depresión / Ansiedad	Sí	220	56.7
	No	168	43.3
Incontinencia urinaria	Sí	119	30.7
	No	269	69.3
Polifarmacia	Sí	362	93.3
	No	26	6.7
Caídas	Sí	173	44.6
	No	215	55.4
Malnutrición	Sí	96	24.7
	No	292	75.3
Marcha y equilibrio	Sí	152	39.2
	No	236	60.8
Úlceras por presión	Sí	17	4.4
	No	371	95.6
Abuso o maltrato	Sí	4	1.0
	No	384	99.0

10.4 Distribución del uso de medicamentos en adultos mayores con fragilidad

Tabla 9. Se presenta la muestra la distribución del uso de diversos grupos farmacológicos entre los adultos mayores evaluados en la investigación. Entre los medicamentos más frecuentemente utilizados se encuentran los analgésicos (70.1%), antihipertensivos (67.8%), antiácidos (52.6%) y AINES (53.1%), lo que refleja una alta prevalencia de condiciones como dolor crónico, hipertensión arterial y trastornos gastrointestinales.

También destaca un uso importante de hipoglucemiantes orales (48.2%) e insulina (23.5%), en consonancia con la elevada frecuencia de diabetes mellitus en esta población. Por otro lado, los medicamentos menos utilizados incluyen los antidiarreicos (3.1%), anticonvulsivantes/antiepilépticos (3.9%) y esteroides (4.9%), lo que sugiere un menor predominio de enfermedades que requieran estos tratamientos específicos.

Es relevante el hallazgo de que más de un tercio de los participantes consumían hormonas o anticuerpos (35.3%), así como antidepresivos (43.3%), lo que podría reflejar condiciones endocrinas e indicadores de salud mental frecuentemente desatendidos en la población geriátrica.

Tabla 9. Distribución del uso de medicamentos en adultos mayores con fragilidad

Medicamento	Respuesta	Frecuencia	Porcentaje (%)
Analgésicos	Sí	272	70.1
	No	116	29.9
Antidepresivos	Sí	168	43.3
	No	220	56.7
Antieméticos	Sí	22	5.7
	No	366	94.3
Antipsicóticos	Sí	101	26.0
	No	287	74.0
Antialérgicos	Sí	25	6.4
	No	363	93.6
Antiácidos	Sí	204	52.6

	No	184	47.4
Antidiarreicos	Sí	12	3.1
	No	376	96.9
Antibióticos	Sí	19	4.9
	No	369	95.1
Hormonas / Anticuerpos	Sí	137	35.3
	No	251	64.7
Antihipertensivos	Sí	263	67.8
	No	125	32.2
AINES	Sí	206	53.1
	No	182	46.9
Esteroides	Sí	19	4.9
	No	369	95.1
Anticoagulantes	Sí	74	19.1
	No	314	80.9
Hipoglucemiantes orales	Sí	187	48.2
	No	201	51.8
Antineuríticos	Sí	30	7.7
	No	358	92.3
Insulina	Sí	91	23.5
	No	297	76.5
Anticonvulsivantes / Antiepilépticos	Sí	15	3.9
	No	373	96.1
Diuréticos	Sí	112	28.9
	No	276	71.1

Opiáceos	Sí	83	21.4
	No	305	78.6
Antiadrenérgicos	Sí	26	6.7
	No	362	93.3
Otros medicamentos	Sí	207	53.4
	No	181	46.6
SABA / LAMA / Inhalados	Sí	51	13.1
	No	337	86.9

10.5 Comparación de parámetros clínicos y hematológicos entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D

En la tabla 10 se presenta una comparación entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D en relación con variables sociodemográficas, antropométricas y biomarcadores hematológicos, tanto al inicio como a las semanas 8–12 de seguimiento. En cuanto a las variables sociodemográficas, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad promedio, siendo esta menor en el grupo suplementado (75.28 ± 8.05 años) en comparación con el grupo no suplementado (79.23 ± 7.91 años; $p = 0.000$). Además, los pacientes suplementados presentaron una mayor talla promedio (1.60 ± 0.06 m vs. 1.57 ± 0.08 m; $p = 0.000$), lo que refuerza la tendencia observada en esta variable, aunque la diferencia fue marginalmente cercana a la significancia estadística ($p = 0.052$).

Respecto a la concentración sérica de vitamina D, los niveles basales fueron significativamente menores en el grupo suplementado (15.71 ± 6.63 ng/mL) en comparación con el grupo no suplementado (25.13 ± 8.78 ng/mL; $p = 0.000$). Este hallazgo probablemente justifique la intervención, ya que los pacientes con niveles más bajos de vitamina D fueron aquellos que recibieron la suplementación. A las semanas 8–12, los pacientes suplementados mostraron un incremento significativo en los niveles de vitamina D (37.82 ± 8.92 ng/mL), en contraste con el grupo no suplementado, que presentó un nivel de 19.02 ± 8.29 ng/mL ($p = 0.000$), lo que evidencia la eficacia de la suplementación en

este grupo. En relación con el perfil hematológico, se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de neutrófilos entre las semanas 8 y 12, siendo considerablemente más altos en el grupo que recibió la suplementación ($p = 0.007$), mientras que al inicio no hubo diferencia relevante ($p = 0.189$). Por otro lado, los linfocitos iniciales fueron marginalmente más bajos en el grupo suplementado ($p = 0.050$), con una tendencia opuesta en las semanas 8–12 ($p = 0.056$), aunque esta última diferencia no alcanzó la significancia estadística.

Respecto al índice neutrófilo-linfocito (INL), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni al inicio ($p = 0.068$) ni a las semanas 8–12 ($p = 0.824$), se observó una ligera reducción del INL en el grupo suplementado. Este hallazgo podría tener implicaciones en términos de inflamación, lo cual ameritaría una mayor investigación para comprender su relevancia clínica.

Finalmente, se identificaron diferencias significativas niveles de hemoglobina tanto al inicio como al seguimiento. En ambos puntos temporales, los niveles fueron menores en el grupo suplementado, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0009$), esto sugiere una posible asociación entre la suplementación y una disminución en los niveles de hemoglobina en este grupo.

Tabla 10. Comparación de parámetros clínicos y hematológicos entre pacientes suplementados y no suplementados con Vitamina D.

Variable	n No suplementado	Media	DE	n Suplementado	Media	DE	Valor p
Edad (años)	194	79.23	7.91	194	75.28	8.05	0.000
Peso (kg)	194	59.09	12.35	194	61.47	11.72	0.052
Talla (m)	194	1.57	0.08	194	1.60	0.06	0.000
Vitamina D basal (ng/mL)	194	25.13	8.78	194	15.71	6.63	0.000
Vitamina D semana 8–12 (ng/mL)	13	37.82	8.92	189	19.02	8.29	0.000

Neutrófilos inicial	194	4501.45	2009.08	194	4848.97	3080.03	0.189
Neutrófilos semana 8–12	194	4104.66	1873.78	194	4723.05	2580.99	0.007
Linfocitos inicial	194	2126.37	1219.15	194	1893.65	1105.42	0.050
Linfocitos semana 8–12	194	1836.03	955.17	194	2008.67	809.28	0.056
INL inicial	194	2.94	2.42	194	3.48	3.35	0.068
INL semana 8–12	193	2.92	2.57	193	2.99	3.21	0.824
Hemoglobina inicial (g/dL)	194	12.87	2.12	194	12.03	2.47	0.000
Hemoglobina semana 8–12 (g/dL)	194	13.16	2.10	194	12.15	2.14	0.000

10.6 Comparación sociodemográfica y del desenlace clínico entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.

(Tabla 11) Se muestra la distribución de variables sociodemográficas y del desenlace clínico principal —disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL)— entre los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D y aquellos que no la recibieron. En primer lugar, No se detectaron diferencias estadísticamente relevantes en la distribución por sexo entre los grupos ($p = 0.916$), lo que indica que el género no influyó en la indicación de la suplementación. Sin embargo, en lo que respecta al estado civil, sí se observaron diferencias significativas ($p = 0.025$), con una mayor proporción de personas casadas o en unión libre dentro del grupo suplementado, lo cual podría reflejar un mayor apoyo social y acceso a cuidados médicos en este subgrupo. Por otro lado, la edad mostró una diferencia altamente significativa ($p = 0.000$). Específicamente, los pacientes más jóvenes (60–69 años) fueron predominantemente suplementados, mientras que los de mayor edad (especialmente aquellos entre 90–99 años) se concentraron mayoritariamente en el grupo

no suplementado. Esta tendencia sugiere un posible sesgo clínico en la prescripción de la vitamina D, con una priorización hacia los adultos mayores más jóvenes, posiblemente por expectativas de mayor beneficio o mejor adherencia al tratamiento.

En relación con el desenlace clínico, se encontró que la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) fue significativamente más frecuente en los pacientes suplementados (58.2%) en comparación con los no suplementados (42.8%) ($p = 0.002$). Este hallazgo apunta a una posible asociación favorable entre la suplementación con vitamina D y una mejor modulación de la respuesta inflamatoria.

En cuanto a la ocupación, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.291$), por lo que esta variable no parece estar relacionada con la indicación de suplementación. No obstante, la escolaridad sí mostró una asociación significativa ($p = 0.002$), destacando una mayor proporción de personas sin estudios formales entre los no suplementados. Este dato podría sugerir inequidades en el acceso a la suplementación o en la atención médica brindada a personas con menor nivel educativo.

Tabla 11. Comparación sociodemográfica y del desenlace clínico entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.

Variable	Grupo	Suplementados	No suplementados	Total	Valor p
Sexo	Hombre	124	125	249	0.916
	Mujer	70	69	139	
Estado civil	Casado/Unión libre	117	95	212	0.025
	Divorciado/Viudo/Soltero	77	99	176	
Edad	60–69 años	54	16	70	0.000
	70–79 años	72	85	157	
	80–89 años	61	73	134	
	90–99 años	7	20	27	
	Sí	113	83	196	0.002

Disminuyó INL	No	81	111	192	
Ocupación	Económicamente activa	44	53	97	0.291
	No económicamente activa	150	141	291	
Escolaridad	Sin escolaridad	17	36	53	0.002
	Educación básica	168	140	308	
	Educación superior	9	18	27	

10.7 Comparación de características sociodemográficas y disminución del INL según grupo de suplementación con vitamina D.

En la tabla 12 se presenta la comparación de diversas características sociodemográficas y antecedentes médicos entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D, en relación con la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL).

En primer lugar, en cuanto al tabaquismo, se observó una diferencia estadística la cual es significativa entre los grupos ($p = 0.047$), siendo más frecuente en el grupo suplementado (84 pacientes) que en el no suplementado (65 pacientes). Este hallazgo sugiere que los pacientes con antecedentes de consumo de tabaco, posiblemente debido a su mayor carga inflamatoria, pudieron haber sido considerados con mayor frecuencia para recibir suplementación con vitamina D.

En contraste, para el antecedente de alcoholismo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.645$), presentando una distribución similar de pacientes con y sin consumo de alcohol. Una situación similar se observó respecto a la exposición a biomasa ($p = 0.200$), lo que indica que estas variables no influyeron de manera relevante en la decisión clínica de suplementar.

De igual manera, no se encontraron diferencias significativas respecto a las alergias a medicamentos ($p = 0.612$) ni en el antecedente de fracturas previas ($p = 0.572$). Estos

factores, por tanto, no parecen haber condicionado el uso de vitamina D en la muestra analizada.

Por otro lado, el antecedente de transfusiones sí mostró una diferencia significativa, siendo más frecuente entre los pacientes suplementados (84 casos) en comparación con los no suplementados (62 casos) ($p = 0.021$). Este patrón sugiere que pacientes con mayor carga de comorbilidad o con antecedentes de tratamientos médicos más complejos podrían haber recibido vitamina D como parte de un abordaje terapéutico integral orientada a fortalecer la función inmunológica.

En cuanto a las cirugías previas, no se observaron diferencias relevantes entre los grupos ($p = 0.830$), indicando que este factor no tuvo impacto sobre la suplementación.

Finalmente, el análisis del índice de masa corporal (IMC) reveló una distribución homogénea entre los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.348$). Sin embargo, se observó una mayor proporción de pacientes con bajo peso en el grupo que recibió la suplementación. Aunque no significativo, esto podría reflejar un enfoque clínico más atento hacia esta población vulnerable, dada la predisposición que tienen a riesgos nutricionales y metabólicos.

Tabla 12. Comparación de características sociodemográficas y disminución del INL según grupo de suplementación con vitamina D

Variable	Grupo	Suplementados	No suplementados	Total	Valor p
Tabaquismo	Sí	84	65	149	0.047
	No	110	129	239	
Alcoholismo	Sí	53	49	102	0.645
	No	141	145	286	
Biomasa	Sí exposición	121	133	254	0.200
	No exposición	73	61	134	
	Sí	41	37	78	0.612

Alergia medicamentos	No	153	157	310	
Transfusiones	Sí	84	62	146	0.021
	No	110	132	242	
Fracturas	Sí	52	57	109	0.572
	No	142	137	279	
Cirugías	Sí	127	129	256	0.830
	No	67	65	132	
IMC	Bajo peso	38	27	65	0.348
	Normal	121	122	243	
	Sobrepeso	20	28	48	
	Obesidad	15	13	28	

10.8 Comparación de comorbilidades entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.

Se muestra la comparación de la presencia de diversas comorbilidades entre los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D y aquellos que no, basada en pruebas de significancia estadística (tabla 13). En términos generales, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de las condiciones evaluadas. Por ejemplo, no hubo diferencias estadísticamente relevantes en la prevalencia de enfermedad cardíaca ($p = 0.089$), diabetes mellitus ($p = 0.917$), hipertensión arterial ($p = 0.091$), enfermedad reumatológica ($p = 0.502$), dislipidemia ($p = 0.183$), hipotiroidismo ($p = 0.382$), cáncer ($p = 0.363$) ni enfermedad respiratoria ($p = 0.368$), lo que sugiere que estas comorbilidades no influyeron de forma significativa en la decisión de suplementar con vitamina D.

Sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de enfermedad renal crónica ($p = 0.000$), siendo considerablemente más alta en el grupo suplementado (68.8%) en comparación con el grupo no suplementado (31.2%). Este hallazgo sugiere que la suplementación con vitamina D pudo haber sido, al menos en parte, influenciada por la presencia de esta patología. Dado el impacto que la enfermedad renal

crónica tiene sobre el metabolismo óseo y la regulación de la vitamina D, es plausible que estos pacientes hayan sido priorizados para recibir dicha suplementación como parte de su manejo clínico integral.

Tabla 13. Comparación de comorbilidades entre pacientes suplementados y no suplementados con vitamina D.

Variable	Grupo	Suplementados	No suplementados	Total	Valor p
Enfermedad cardíaca	Sí	76	60	136	0.089
	No	118	134	252	
Diabetes mellitus	Sí	117	116	233	0.917
	No	77	78	155	
Hipertensión arterial	Sí	164	151	315	0.091
	No	30	43	73	
Enfermedad reumatológica	Sí	36	31	67	0.502
	No	158	163	321	
Dislipidemia	Sí	31	22	53	0.183
	No	163	172	335	
Hipotiroidismo	Sí	65	57	122	0.382
	No	129	137	266	
Enfermedad renal crónica	Sí	106	48	154	0.000
	No	88	146	234	
Cáncer	Sí	19	14	33	0.363
	No	175	180	355	
Enfermedad respiratoria	Sí	34	41	75	0.368
	No	160	153	313	

10.9 Comparación de estado funcional y síndromes geriátricos según suplementación con vitamina D

Se muestra la distribución de diversas condiciones relacionadas con el estado funcional y los síndromes geriátricos entre pacientes que recibieron suplementación con vitamina D y aquellos que no, con base en pruebas de significancia estadística (tabla 14).

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en varias variables. En primer lugar, el deterioro cognitivo fue más frecuente en el grupo suplementado ($p = 0.027$), lo que podría indicar una mayor indicación clínica para la suplementación en pacientes con esta condición. De manera similar, la presencia de depresión o ansiedad fue significativamente mayor en el grupo suplementado ($p = 0.008$), lo que podría reflejar una posible asociación entre el tratamiento con vitamina D y la prevalencia de trastornos emocionales.

Por otro lado, las caídas fueron más comunes en el grupo no suplementado ($p = 0.006$), sugiriendo un posible efecto protector de la vitamina D en la estabilidad postural o la fuerza muscular, lo cual es coherente con su conocido rol en la salud ósea y muscular. Además, el abuso o maltrato fue reportado únicamente en el grupo no suplementado ($p = 0.044$), aunque debido al bajo número absoluto de casos, esta diferencia debe interpretarse con cautela. El índice de Katz, que evalúa la funcionalidad en actividades básicas, mostró una mayor proporción de dependencia funcional en el grupo no suplementado ($p = 0.026$), lo que podría estar relacionado con un peor estado basal de salud o una menor intervención terapéutica en este grupo. Las demás variables evaluadas, incluyendo inmovilidad, incontinencia urinaria, polifarmacia, malnutrición, alteraciones en la marcha o equilibrio, úlceras por presión y grado de incapacidad, no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 14. Comparación de estado funcional y síndromes geriátricos según suplementación con vitamina D.

Variable	Grupo	No suplementado	Suplementado	Valor p
Deterioro cognitivo	No	82	61	0.027
	Sí	112	133	
Inmovilidad	No	154	149	0.539
	Sí	40	45	

Depresión/ Ansiedad	No	97	71	0.008
	Sí	97	123	
Incontinencia urinaria	No	131	138	0.441
	Sí	63	56	
Polifarmacia	No	15	11	0.417
	Sí	179	183	
Caídas	No	94	121	0.006
	Sí	100	73	
Malnutrición	No	149	143	0.480
	Sí	45	51	
Marcha y equilibrio	No	113	123	0.298
	Sí	81	71	
Úlceras por presión	No	184	187	0.457
	Sí	10	7	
Abuso o maltrato	No	190	194	0.044
	Sí	4	0	
Índice de Katz	No	135	102	0.026
	Sí	116	35	
Grado de incapacidad	No	153	139	0.239
	Sí	41	55	

10.10 Comparación del uso de medicamentos entre personas suplementadas y no suplementadas con vitamina D

Se presenta la distribución del uso de diferentes medicamentos entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron suplementación con vitamina D (tabla 15). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de varios grupos farmacológicos. En primer lugar, los pacientes suplementados con vitamina D presentaron un uso significativamente mayor de antiácidos (132 vs. 72, $p < 0.001$), hormonas o anticuerpos (86 vs. 51, $p < 0.001$), antihipertensivos (144 vs. 119, $p = 0.007$), hipoglucemiantes orales (107 vs. 80, $p = 0.006$) e insulina (57 vs. 34, $p = 0.006$). Estos hallazgos podrían reflejar una mayor prevalencia de enfermedades metabólicas y crónicas o una mayor complejidad clínica en este grupo, lo que justificaría tanto la necesidad de suplementación con vitamina D como el uso de estos medicamentos. Además, se encontraron diferencias en el consumo de antidiarreicos (mayor en el grupo suplementado, $p = 0.019$), antineuríticos (menos frecuentes en el grupo suplementado, $p = 0.023$) y opiáceos (más frecuentes en el grupo

no suplementado, $p = 0.019$). También se observó un uso significativamente mayor de otros medicamentos en el grupo suplementado ($p = 0.033$).

Por otro lado, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de medicamentos como analgésicos, antidepresivos, antieméticos, antipsicóticos, antibióticos, AINES, anticoagulantes, anticonvulsivos, diuréticos, antiadrenérgicos ni inhaladores (SABA/LAMA), lo que sugiere que su prescripción no estuvo asociada con la suplementación de vitamina D.

Tabla 15. Comparación del uso de medicamentos entre personas suplementadas y no suplementadas con vitamina D.

Variable	Categoría	No Suplementado n (%)	Suplementado n (%)	Valor p
Analgésicos	No	61	55	0.506
	Sí	133	139	
Antidepresivos	No	115	105	0.306
	Sí	79	89	
Antieméticos	No	183	183	1.000
	Sí	11	11	
Antipsicóticos	No	141	146	0.563
	Sí	53	48	
Antialérgicos	No	178	185	0.148
	Sí	16	9	
Antiácidos	No	122	62	0.000
	Sí	72	132	
Antidiarreicos	No	192	184	0.019
	Sí	2	10	

Antibióticos	No	185	184	0.814
	Sí	9	10	
Hormonas/anticuerpos	No	143	108	0.000
	Sí	51	86	
Antihipertensivos	No	75	50	0.007
	Sí	119	144	
AINES	No	92	90	0.839
	Sí	102	104	
Esteroides	No	184	185	0.814
	Sí	10	9	
Anticoagulantes	No	162	152	0.196
	Sí	32	42	
Hipoglucemiantes orales	No	114	87	0.006
	Sí	80	107	
Antineuríticos	No	173	185	0.023
	Sí	21	9	
Insulina	No	160	137	0.006
	Sí	34	57	
Anticonvulsivantes/antiepi- lépticos	No	186	187	0.792
	Sí	8	7	
Diuréticos	No	142	134	0.370
	Sí	52	60	
Opiáceos	No	143	162	0.019

	Sí	51	32	
Antiadrenérgicos	No	183	179	0.417
	Sí	11	15	
Otros medicamentos	No	101	80	0.033
	Sí	93	114	
SABA/LAMA/Inhaladores	No	166	171	0.453
	Sí	28	23	

10.11 Asociación cruda entre características sociodemográficas y disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL)

(Tabla 16). En este análisis crudo de regresión logística, la suplementación con vitamina D se asoció de manera significativa con una mayor probabilidad de presentar una disminución en el índice neutrófilo-linfocito (INL) con un odds ratio (OR) de 1.87 (IC 95%: 1.25–2.79; $p = 0.002$).

En cuanto a la edad, se observó que los adultos mayores de 70–79 años tenían un 54% menos de probabilidad de presentar una disminución del INL respecto al grupo de 60–69 años (OR = 0.459; $p = 0.009$). Esta tendencia a menor probabilidad se mantuvo en los grupos de 80–89 y 90–99 años, aunque sin significancia estadística ($p > 0.05$).

El bajo peso en la categoría de IMC se asoció con una menor probabilidad de disminución del INL (OR = 0.552; IC 95%: 0.32–0.97; $p = 0.038$), lo cual podría sugerir un perfil inflamatorio más persistente en pacientes con desnutrición.

La exposición a biomasa también se asoció de forma significativa con menor probabilidad de disminución del INL (OR = 0.57; IC 95%: 0.37–0.87; $p = 0.009$), lo cual es consistente con la literatura que vincula esta exposición con inflamación crónica.

Otros factores como sexo, ocupación, estado civil, y la mayoría de las comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad renal, cáncer, etc.) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la disminución del INL en este análisis no ajustado ($p > 0.05$).

Tabla 16. Asociación cruda entre características sociodemográficas y disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL)

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Suplementación con vitamina D	No	1	–	–
	Sí	1.87	1.25 – 2.79	0.002
Edad	60–69 años	1	–	–
	70–79 años	0.459	0.26 – 0.82	0.009
	80–89 años	0.556	0.31 – 1.01	0.053
	90–99 años	0.516	0.21 – 1.27	0.149
Sexo	Hombre	1	–	–
	Mujer	0.990	0.65 – 1.50	0.963
Escolaridad	Sin escolaridad	1	–	–
	Educación básica	0.940	0.53 – 1.69	0.837
	Educación superior	0.525	0.20 – 1.36	0.184
Ocupación	Activa	1	–	–
	No activa	1.179	0.75 – 1.87	0.482
Estado civil	Casado/Unión libre	1	–	–
	Divorciado/Viudo/Soltero	0.690	0.46 – 1.03	0.070
IMC	Normal	1	–	–
	Bajo peso	0.552	0.32 – 0.97	0.038
	Sobrepeso	1.237	0.66 – 2.32	0.506
	Obesidad	0.663	0.30 – 1.46	0.307
Tabaquismo	No	1	–	–
	Sí	1.030	0.69 – 1.55	0.879
Alcoholismo	No	1	–	–
	Sí	0.710	0.45 – 1.11	0.133

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Exposición a biomasa	No	1	–	–
	Sí	0.570	0.37 – 0.87	0.009
Diabetes mellitus	No	1	–	–
	Sí	0.970	0.65 – 1.46	0.884
Hipertensión arterial	No	1	–	–
	Sí	1.060	0.64 – 1.77	0.820
Enfermedad cardíaca	No	1	–	–
	Sí	0.770	0.51 – 1.17	0.225
Enfermedad renal crónica	No	1	–	–
	Sí	1.430	0.95 – 2.15	0.089
Enfermedad reumatológica	No	1	–	–
	Sí	0.880	0.52 – 1.48	0.620
Dislipidemia	No	1	–	–
	Sí	1.330	0.74 – 2.38	0.341
Hipotiroidismo	No	1	–	–
	Sí	1.120	0.73 – 1.72	0.604
Cáncer	No	1	–	–
	Sí	2.080	0.98 – 4.42	0.057
Enfermedad respiratoria	No	1	–	–
	Sí	0.940	0.57 – 1.56	0.820

10.12 Asociación cruda entre estado funcional/síndromes geriátricos y disminución del INL

(Tabla 17) Este análisis exploratorio con regresión logística bivariada evaluó la relación entre diversas condiciones funcionales y síndromes geriátricos con la probabilidad de disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL), en personas adultas mayores.

La mayoría de los factores evaluados no mostraron asociaciones estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Sin embargo, destaca el índice de Katz en grado 8, el cual se asoció significativamente con una menor probabilidad de disminución del INL (OR = 0.199; IC95%: 0.04–0.94; $p = 0.042$), lo que sugiere que una dependencia funcional severa podría estar vinculada con una persistencia de la inflamación sistémica medida por el INL.

Aunque otras variables como inmovilidad (OR = 0.742; $p = 0.226$), incontinencia urinaria (OR = 0.780; $p = 0.261$), y polifarmacia (OR = 0.618; $p = 0.248$) mostraron ORs menores a 1, indicando posibles asociaciones inversas con la disminución del INL, estas no alcanzaron significancia estadística, por lo que deben interpretarse con cautela.

Asimismo, variables como deterioro cognitivo, depresión/ansiedad, malnutrición, alteraciones en marcha/equilibrio, y presencia de úlceras por presión tampoco evidenciaron relaciones significativas con la variable dependiente.

Respecto a los grados intermedios del índice de Katz (grados 2 a 7), se observaron razones de momios variables, aunque ninguno fue significativo, destacando una posible tendencia hacia una mayor probabilidad de disminución del INL en niveles intermedios de funcionalidad alterada, aunque sin un patrón claro.

Finalmente, la variable abuso/maltrato mostró un OR cercano a 1 (0.979) con un intervalo de confianza muy amplio (0.14–7.02), lo cual sugiere una gran imprecisión en la estimación, probablemente atribuible a un bajo número de casos en esta categoría.

Tabla 17. Asociación cruda entre estado funcional/síndromes geriátricos y disminución del INL

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Deterioro cognitivo	No	1		–
	Sí	0.885	0.59 – 1.34	0.561
Depresión/Ansiedad	No	1		–
	Sí	0.953	0.64 – 1.43	0.816
Inmovilidad	No	1		–

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
	Sí	0.742	0.46 – 1.20	0.226
	Grado 1	1		–
	Grado 2	0.681	0.39 – 1.18	0.171
	Grado 3	0.855	0.42 – 1.76	0.670
Grado de incapacidad	No	1		–
	Sí	0.780	0.51 – 1.20	0.261
Polifarmacia	No	1		–
	Sí	0.618	0.27 – 1.40	0.248
Caídas	No	1		–
	Sí	1.026	0.69 – 1.53	0.901
Malnutrición	No	1		–
	Sí	0.779	0.49 – 1.24	0.291
Marcha/equilibrio alterado	No	1		–
	Sí	0.967	0.64 – 1.45	0.871
Úlceras por presión	No	1		–
	Sí	0.674	0.25 – 1.81	0.434
Abuso/maltrato	No	1		–
	Sí	0.979	0.14 – 7.02	0.983
Índice de Katz	Grado 1	1		–
	Grado 2	0.809	0.46 – 1.43	0.468
	Grado 3	0.777	0.43 – 1.39	0.396
	Grado 4	0.597	0.10 – 3.64	0.576
	Grado 5	0.896	0.25 – 3.18	0.865
	Grado 6	2.688	0.28 – 26.21	0.395

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
	Grado 7	4.480	0.52 – 38.93	0.174
	Grado 8	0.199	0.04 – 0.94	0.042

10.13 Asociación cruda entre medicamentos y disminución del INL

Tabla 18. En el análisis bivariado, ninguno de los medicamentos evaluados mostró una asociación estadísticamente significativa con la disminución del INL ($p > 0.05$ en todos los casos).

Tabla 18. Asociación cruda entre medicamentos y disminución del INL

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Analgésicos	No	1		–
	Sí	1.136	0.74 – 1.76	0.565
Antidepresivos	No	1		–
	Sí	0.749	0.50 – 1.12	0.160
Antieméticos	No	1		–
	Sí	1.187	0.50 – 2.82	0.697
Antipsicóticos	No	1		–
	Sí	0.947	0.60 – 1.49	0.813
Antialérgicos	No	1		–
	Sí	0.438	0.18 – 1.04	0.061
Antiácidos	No	1		–
	Sí	1.177	0.79 – 1.76	0.422
Antidiarreicos	No	1		–
	Sí	0.979	0.31 – 3.09	0.971
Antibióticos	No	1		–
	Sí	0.876	0.35 – 2.21	0.779

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Hormonas/Anticuerpos	No	1		–
	Sí	1.424	0.94 – 2.16	0.098
Antihipertensivos	No	1		–
	Sí	1.275	0.83 – 1.95	0.264
AINES	No	1		–
	Sí	0.811	0.54 – 1.21	0.303
Esteroides	No	1		–
	Sí	1.724	0.66 – 4.48	0.263
Anticoagulantes	No	1		–
	Sí	1.114	0.67 – 1.85	0.676
Hipoglucemiantes orales	No	1		–
	Sí	1.257	0.84 – 1.87	0.261
Antineuríticos	No	1		–
	Sí	0.731	0.35 – 1.55	0.414
Insulina	No	1		–
	Sí	1.261	0.79 – 2.02	0.336
Anticonvulsivos	No	1		–
	Sí	0.852	0.30 – 2.40	0.761
Diuréticos	No	1		–
	Sí	0.879	0.57 – 1.36	0.564
Opiáceos	No	1		–
	Sí	0.694	0.43 – 1.13	0.144
Antiadrenérgicos	No	1		–
	Sí	1.154	0.52 – 2.56	0.725

Variable	Categoría	OR	IC 95%	Valor p
Otros medicamentos	No	1		–
	Sí	0.863	0.58 – 1.29	0.468
SABA/LAMA/Inhalados	No	1		–
	Sí	0.779	0.43 – 1.41	0.407

10.14 Modelo de regresión logística multivariado: factores asociados a la disminución del INL

Se llevó a cabo un modelo de regresión logística multivariado con el objetivo de identificar los factores asociados a la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) en personas adultas mayores (tabla 19). Los resultados indicaron que la suplementación con vitamina D se asoció de manera significativa con una mayor probabilidad de reducción del INL. En comparación con quienes no recibieron suplementación, los participantes que sí la recibieron tuvieron 1.87 veces más probabilidad de presentar una disminución del INL (ORa = 1.865; IC 95%: 1.17–2.98; $p = 0.009$).

En relación con el índice de masa corporal (IMC), se registró que el bajo peso se relacionó con una probabilidad significativamente menor de disminución del INL en comparación con aquellos con IMC normal (ORa = 0.450; IC 95%: 0.24–0.84; $p = 0.012$). Aunque las categorías de sobrepeso y obesidad mostraron asociaciones no significativas, se observaron tendencias opuestas: el sobrepeso mostró una mayor probabilidad de reducción del INL (ORa = 1.329; $p = 0.400$), mientras que la obesidad mostró una probabilidad menor (ORa = 0.599; $p = 0.223$).

En relación con la escolaridad, los participantes con educación superior presentaron una menor probabilidad de disminución del INL respecto a quienes no tenían escolaridad (ORa = 0.361; IC 95%: 0.12–1.08; $p = 0.069$), diferencia que resultó marginalmente significativa. La educación básica también mostró una asociación no significativa (ORa = 0.642; $p = 0.179$).

Respecto a la edad, los adultos de 70 a 79 años mostraron una menor probabilidad de disminución del INL en comparación con el grupo de referencia de 60 a 69 años (ORa = 0.578; IC 95%: 0.31–1.10; $p = 0.092$), aunque sin alcanzar significancia estadística. Las categorías de edad más avanzada no mostraron asociaciones significativas.

Ninguna de las otras variables incluidas en el modelo —sexo, estado civil, ocupación, ni la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, depresión o ansiedad, así como el uso de esteroides o AINES— se asoció significativamente con la disminución del INL ($p > 0.20$ en todos los casos).

Tabla 19. Modelo de regresión logística multivariado: factores asociados a la disminución del INL

Variable	Categoría	ORa	IC 95%	Valor p
Suplementación Vitamina D	No	1		–
	Sí	1.865	1.17 – 2.98	0.009
Edad	60–69 años	1		–
	70–79 años	0.578	0.31 – 1.10	0.092
	80–89 años	0.663	0.34 – 1.30	0.229
	90–99 años	0.850	0.31 – 2.36	0.755
Sexo	Hombre	1		–
	Mujer	0.948	0.57 – 1.57	0.837
Escolaridad	Sin escolaridad	1		–
	Educación básica	0.642	0.34 – 1.23	0.179
	Educación superior	0.361	0.12 – 1.08	0.069
Estado civil	Casado/Unión libre	1		–
	Divorciado/Viudo/Soltero	0.745	0.47 – 1.18	0.205
Ocupación	Económicamente activa	1		–
	No económicamente activa	1.127	0.65 – 1.97	0.675
IMC	Normal	1		–
	Bajo peso	0.450	0.24 – 0.84	0.012
	Sobrepeso	1.329	0.69 – 2.58	0.400

Variable	Categoría	ORa	IC 95%	Valor p
	Obesidad	0.599	0.26 – 1.37	0.223
Diabetes mellitus	No	1		–
	Sí	0.916	0.57 – 1.46	0.713
Enfermedad cardíaca	No	1		–
	Sí	0.843	0.54 – 1.33	0.460
Hipertensión arterial	No	1		–
	Sí	0.996	0.56 – 1.78	0.990
Enfermedad renal crónica	No	1		–
	Sí	1.117	0.70 – 1.79	0.645
Depresión/Ansiedad	No	1		–
	Sí	1.004	0.65 – 1.56	0.985
Esteroides	No	1		–
	Sí	1.513	0.55 – 4.17	0.424
AINES	No	1		–
	Sí	0.830	0.54 – 1.28	0.395

10.15 Modelo de regresión logística (backward stepwise) para la disminución del INL

Se utilizó un modelo de regresión logística con selección hacia atrás (backward stepwise) para identificar los factores asociados a la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) en la población estudiada (tabla 20). Los resultados muestran que la suplementación con vitamina D se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de disminución del INL. Específicamente, los individuos suplementados presentaron 1.95 veces más probabilidad de mostrar una reducción del INL en comparación con quienes no recibieron la suplementación (ORa = 1.947; IC 95%: 1.27–2.98; $p = 0.002$).

En cuanto al índice de masa corporal (IMC), los participantes con bajo peso mostraron una probabilidad significativamente menor de presentar una disminución del INL en comparación con aquellos con IMC normal (ORa = 0.441; IC 95%: 0.25–0.79; $p = 0.006$). Aunque la categoría de obesidad también mostró una reducción en la probabilidad de disminución del INL (ORa = 0.578), esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0.181$).

Respecto a la escolaridad, haber cursado educación superior se asoció de manera significativa con menor probabilidad de disminución del INL en comparación con la ausencia de escolaridad (ORa = 0.310; IC 95%: 0.11–0.89; $p = 0.029$). La educación básica también mostró una tendencia en la misma dirección, aunque sin alcanzar significancia estadística (ORa = 0.628; $p = 0.150$).

En relación con la edad, las personas de 70 a 79 años presentaron una menor probabilidad de disminución del INL frente al grupo de 60 a 69 años (ORa = 0.712), sin que dicha diferencia fuera significativa ($p = 0.118$).

Finalmente, en cuanto al estado civil, quienes eran divorciados, viudos o solteros mostraron una tendencia a menor probabilidad de disminución del INL en comparación con los casados o en unión libre (OR = 0.696; $p = 0.098$), sin alcanzar significancia estadística.

Tabla 20. Modelo de regresión logística (forward stepwise) para la disminución del INL

Variable	Categoría	Ora	IC 95%	Valor p
Suplementación Vitamina D	No	1		–
	Sí	1.947	1.27 – 2.98	0.002
IMC	Normal	1		–
	Bajo peso	0.441	0.25 – 0.79	0.006
	Obesidad	0.578	0.26 – 1.29	0.181
Escolaridad	Sin escolaridad	1		–
	Educación básica	0.628	0.33 – 1.18	0.150
	Educación superior	0.310	0.11 – 0.89	0.029
Edad	60–69 años	1		–
	70–79 años	0.712	0.47 – 1.09	0.118

Variable	Categoría	Ora	IC 95%	Valor p
Estado civil	Casado/Unión libre	1		–
	Divorciado/Viudo/Soltero	0.696	0.45 – 1.07	0.098

10.16 Comparación de AIC y BIC

Se evaluó la bondad de ajuste del modelo backward mediante la prueba de Hosmer–Lemeshow, la cual arrojó un valor de $\chi^2 = 7.88$ con 8 grados de libertad y un valor de $p = 0.4456$, indicando que el modelo presenta un ajuste adecuado a los datos ($p > 0.05$). Este resultado fue idéntico para el modelo forward. Asimismo, se compararon ambos modelos frente al modelo completo mediante la prueba de verosimilitud (Likelihood-Ratio Test), obteniéndose un valor de $\chi^2 = 5.21$ con 12 grados de libertad ($p = 0.9506$), lo cual sugiere que no existen diferencias significativas en el ajuste global, y que los modelos reducidos mantienen un desempeño estadísticamente comparable al modelo completo.

En términos de criterios de información, los modelos backward y forward obtuvieron menores valores tanto de AIC (521.9) como de BIC (553.5), en comparación con el modelo completo (AIC = 540.7, BIC = 619.7), lo que indica un mejor equilibrio entre calidad del ajuste y complejidad del modelo. Dado lo anterior, se concluye que los modelos seleccionados mediante técnicas backward y forward son más parsimoniosos y apropiados para la interpretación, sin sacrificar poder explicativo. Debido a su menor complejidad, su adecuado ajuste y la consistencia en la selección de variables, se optó por utilizar el modelo backward como base para la discusión de los resultados en este estudio.

Tabla 21. Comparación de AIC y BIC

Modelo	Log Likelihood	AIC	BIC	Interpretación
Completo	–250.4	540.7	619.7	Mayor complejidad, peor AIC y BIC
Backward	–253.0	521.9	553.5	Mejor que el modelo completo
Forward	–253.0	521.9	553.5	Idéntico al backward, preferido por simplicidad

11. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo principal evaluar si la suplementación con vitamina D estaba asociada con una reducción en el índice neutrófilo-linfocito (INL) en adultos mayores con fragilidad. De acuerdo con los resultados obtenidos a través del modelo de regresión logística multivariado, se cumplió con dicho objetivo, ya que se identificó una asociación significativa entre la suplementación y la disminución del INL (ORa = 1.947; IC95%: 1.27–2.98; $p = 0.002$). Esto indica que los pacientes suplementados tuvieron casi el doble de probabilidad de presentar una reducción del INL en comparación con aquellos que no recibieron vitamina D.

Adicionalmente, se evaluaron variables sociodemográficas y clínicas que pudieran influir en esta relación, encontrando asociaciones significativas con factores como el nivel educativo y el índice de masa corporal. Estas variables contribuyen a contextualizar el efecto de la suplementación, enriqueciendo la interpretación de los hallazgos y permitiendo avanzar en la comprensión de los mecanismos sociales y biológicos que modulan la respuesta inflamatoria en adultos mayores con fragilidad.

Los resultados evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre la suplementación con vitamina D y una mayor probabilidad de disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) en adultos mayores con fragilidad. En el análisis multivariado ajustado por edad, estado civil, IMC y escolaridad, se observó que los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D presentaron 1.94 veces más probabilidades de experimentar una reducción en el INL en comparación con quienes no fueron suplementados (ORa = 1.947; IC 95%: 1.27–2.98; $p = 0.002$).

Este hallazgo es congruente con lo reportado por Zheng et al., quienes observaron una asociación inversa entre niveles séricos de vitamina D y la presencia de fragilidad en adultos mayores, indicando que una mayor concentración de 25(OH)D se relacionaba con menor riesgo inflamatorio y mejor estado funcional (ORa = 0.55; IC 95%: 0.35–0.86). (38)

Asimismo, Grudet et al. encontraron que la suplementación con vitamina D en pacientes con trastornos afectivos mayores se asoció con una disminución de biomarcadores inflamatorios, incluido el INL, como reflejo de una modulación inmunológica favorable. (39)

Por otro lado, Yilmaz et al. documentaron en su estudio una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el INL en adultos mayores sanos ($r = -0.31$, $p < 0.05$), sugiriendo

que la insuficiencia de esta vitamina puede promover un entorno proinflamatorio caracterizado por un mayor cociente neutrófilo-linfocito. Estos resultados respaldan los hallazgos de la presente investigación, al sugerir que la suplementación podría ser una estrategia eficaz para modular el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con fragilidad.(36)

Sin embargo, a pesar de estas similitudes, algunos autores como Khademi et al. han señalado que, si bien existe una asociación entre niveles bajos de vitamina D y elevación de citoquinas proinflamatorias en pacientes con síndrome metabólico, el impacto específico sobre el INL no siempre alcanza significancia estadística cuando se ajusta por factores como adiposidad o resistencia a la insulina (ORa = 1.38; IC 95%: 0.89–2.13; $p > 0.05$). Esta discrepancia podría explicarse por diferencias en las poblaciones estudiadas, los criterios de fragilidad o las dosis de suplementación empleadas.(35)

En conjunto, los resultados de la presente investigación refuerzan la hipótesis de que la suplementación con vitamina D puede modular la inflamación crónica de bajo grado en adultos mayores con fragilidad, contribuyendo a la disminución del INL como marcador hematológico del estado inflamatorio.

En este estudio, el sexo no mostró una asociación estadísticamente significativa con la disminución del índice neutrófilo-linfocito después de la suplementación con vitamina D (ORa 0.948; IC 95%: 0.57–1.57; $p = 0.837$). Es decir, tanto hombres como mujeres presentaron probabilidades similares de reducción del INL, sin observarse diferencias atribuibles al sexo biológico.

Este hallazgo concuerda parcialmente con lo reportado por Gutiérrez-Romero et al., quienes en su estudio con adultos mayores institucionalizados observaron que los valores basales del INL fueron ligeramente más elevados en hombres que en mujeres; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y la respuesta a la suplementación con vitamina D no mostró variaciones relevantes entre sexo.(11)

Por otro lado, Liu et al. identificaron en una cohorte poblacional de adultos mayores una asociación entre sexo masculino y valores elevados de INL, incluso tras ajustes por comorbilidades y parámetros nutricionales. Sin embargo, en dicho estudio no se exploró directamente la interacción entre sexo y suplementación con vitamina. Esto puede ser secundario a las características de la muestra, dado que la población estudiada por Liu et

al. incluía personas sin diagnóstico de fragilidad, mientras que la presente investigación se centró exclusivamente en adultos mayores con este síndrome geriátrico.(62)

En contraste, el metaanálisis realizado por Fernandes et al. Se identificó que la eficacia antiinflamatoria de la vitamina D podría ser moderadamente superior en mujeres posmenopáusicas, atribuyendo esta diferencia a la modulación hormonal del sistema inmunológico y al metabolismo de la vitamina D. No obstante, tales diferencias fueron más evidentes en marcadores como la PCR y la IL-6, y no específicamente en el INL, lo que puede explicar la ausencia de asociación significativa en el presente análisis.(63)

En conjunto, los resultados de esta investigación refuerzan la hipótesis de que, al menos en contextos clínicos de fragilidad, el sexo no constituye un modificador significativo del efecto de la suplementación con vitamina D sobre el INL, aunque futuros estudios con mayores tamaños muestrales podrían explorar posibles diferencias de interacción con mayor precisión.

En el modelo de regresión logística de este estudio, la edad no presentó una asociación estadísticamente significativa con la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) tras la suplementación con vitamina D (ORa para el grupo de 70–79 años = 0.712, IC 95%: 0.47–1.09; $p = 0.118$), tomando como referencia el grupo de 60–69 años. Estos resultados sugieren que, dentro de esta cohorte, el grupo etario de 70–79 años no presentó un efecto protector o de riesgo estadísticamente significativo respecto al cambio en el INL.

Estos hallazgos se diferencian de lo reportado por Xu et al. (2022), quienes identificaron que la edad avanzada (promedio 84.5 años) se asociaba con mayor probabilidad de presentar un INL elevado y mayor riesgo de fragilidad. En su modelo multivariado longitudinal, el INL elevado se asoció significativamente con el desarrollo de fragilidad en adultos mayores, incluso ajustando por edad, lo que indica que la edad avanzada podría actuar como modificador o potenciador del efecto inflamatorio subclínico observado con el INL.(37)

Por otro lado, en el estudio transversal de Tang et al. (2024), aunque no se reportaron odds ratios estratificados específicamente por edad, se documentó una edad media de 66 años en la población robusta/pre-frágil frente a 69 años en los frágiles, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.001$) y asociada con un incremento en los marcadores inflamatorios

derivados del hemograma, incluido el INL. Esto sugiere que a medida que avanza la edad, también lo hace el perfil inflamatorio, lo cual difiere de los hallazgos del presente estudio, donde los adultos mayores de 70 a 79 años no mostraron un riesgo significativamente distinto en comparación con los más jóvenes.(14)

En cambio, los resultados actuales son parcialmente consistentes con lo reportado Pan et al. (2024), quienes hallaron una edad promedio menor (73 años) en su muestra de adultos mayores, y aunque exploraron asociaciones entre fragilidad cognitiva y niveles de vitamina D, no observaron diferencias marcadas en el perfil inflamatorio según grupos etarios, especialmente después de controlar por variables sociodemográficas como educación y estado civil.(2)

En conjunto, aunque la edad ha sido señalada en múltiples estudios como un factor que incrementa el riesgo inflamatorio y la fragilidad, en la presente investigación no se encontró una asociación significativa entre los grupos etarios y la disminución del INL tras suplementación con vitamina D. Esto podría atribuirse a características específicas de la población estudiada o a factores de confusión no capturados en el modelo ajustado.

En esta investigación, los participantes con estado civil de divorciado, viudo o soltero mostraron una menor probabilidad de experimentar una disminución del INL en comparación con aquellos casados o en unión libre, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística (ORa = 0.696; IC95%: 0.45–1.07; $p = 0.098$). No obstante, la tendencia observada sugiere que la falta de una pareja estable podría influir negativamente en la respuesta inflamatoria, aun bajo suplementación con vitamina D.

Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Xu et al. (2022), quienes encontraron que los adultos mayores no casados tenían mayor probabilidad de desarrollar fragilidad (OR = 1.41; IC95%: 1.06–1.87; $p < 0.05$), y que esta condición se asociaba a un INL más elevado, lo que implica una mayor carga inflamatoria basal. Aunque el estudio de Xu et al. no exploró directamente la suplementación con vitamina D, sus resultados respaldan la idea de que el estado civil influye sobre el perfil inflamatorio y, por ende, sobre la eficacia de intervenciones inmunomoduladoras como la vitamina D.(37)

Asimismo, los resultados muestran concordancia parcial con lo descrito por Pan et al. (2024), quienes observaron una asociación significativa entre el estado civil y el deterioro

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cognitivo-frágil ($p < 0.001$), con una prevalencia más alta entre adultos mayores sin pareja. Dado que dicho deterioro se ha vinculado también a un incremento del INL, es razonable suponer que el estado civil actúa como un determinante social que modula la inflamación y posiblemente la respuesta a la vitamina D.(2)

Sin embargo, otros autores como Tang et al. (2024) no reportaron una asociación significativa entre el estado civil y los niveles de INL o el riesgo de fragilidad. En su estudio, las variables sociodemográficas como edad y sexo mostraron un peso más destacado que el estado civil, lo cual difiere de los hallazgos de la presente investigación, donde el estado civil aparece con una tendencia cercana a la significancia.(14)

En conjunto, estos resultados sugieren que el estado civil podría desempeñar un papel modulador en la respuesta inflamatoria medida por el INL, posiblemente por su vínculo con el soporte social, la adherencia terapéutica y el entorno emocional. Aunque en este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa, la dirección del efecto coincide con la evidencia previa que asocia la ausencia de pareja con un perfil inflamatorio menos favorable, incluso en presencia de suplementación con vitamina D.

En nuestra investigación, la condición de estar económicamente activo o inactivo no se asoció significativamente con la disminución del INL después de la suplementación con vitamina D (ORa 1.127; IC95%: 0.645–1.967; $p = 0.675$). Esto sugiere que la actividad laboral en sí no modificó la respuesta inflamatoria medida por el INL en esta población de adultos mayores frágiles.

Este hallazgo está en línea con lo informado por Han et al., quienes en su análisis sobre el índice de fragilidad de Rockwood y marcadores inflamatorios derivados del hemograma, no identificaron diferencias significativas en el INL según la situación ocupacional de los adultos mayores incluidos en su cohorte. Si bien el grado de fragilidad se asoció con menor actividad física y funcionalidad, la ocupación no se vinculó directamente con niveles basales o cambios del INL.(14)

Por otra parte, Tang Y. et al. observaron que los adultos mayores no económicamente activos tendían a presentar niveles más elevados de marcadores inflamatorios, incluido el INL, en comparación con aquellos con algún tipo de participación laboral o comunitaria. Sin embargo, en este estudio la ocupación se analizó como un indicador indirecto del estado funcional, sin considerar específicamente la interacción con vitamina D. (14)Esta diferencia

podría deberse a que el presente estudio consideró una población frágil con suplementación dirigida, lo que podría haber atenuado el posible efecto de la actividad ocupacional sobre la inflamación.

Finalmente, una revisión sistemática de Fernandes et al. no identificó diferencias en la efectividad antiinflamatoria de la vitamina D atribuibles al estado ocupacional, aunque sí reconoció que el estilo de vida, incluido el nivel de actividad física, podría modular la respuesta a la suplementación, especialmente en adultos mayores con deficiencia basal de vitamina D(63).

En conjunto, los hallazgos de esta investigación refuerzan la noción de que, dentro de poblaciones geriátricas frágiles, el estado ocupacional no representa un factor modificador significativo en la relación entre suplementación con vitamina D y la reducción del INL.

En esta investigación, los participantes con bajo peso presentaron una probabilidad significativamente menor de experimentar una disminución del INL en comparación con aquellos con IMC normal (ORa = 0.441; IC95%: 0.25–0.79; p = 0.006). Asimismo, aunque la categoría de obesidad mostró una tendencia hacia menor probabilidad de disminución del INL (ORa = 0.578; IC95%: 0.26–1.29), esta no alcanzó significancia estadística (p = 0.181). Estos hallazgos sugieren que tanto el bajo peso como la obesidad podrían limitar el efecto antiinflamatorio de la vitamina D, reflejado en una menor reducción del INL en comparación con individuos con peso normal.

Pérez-Castrillón et al. (2021) reportó resultados similares en su estudio, observando que pacientes con obesidad presentaban una respuesta disminuida a la suplementación con vitamina D, explicada por la distribución lipofílica de esta vitamina en el tejido adiposo, lo cual reduce su biodisponibilidad. Si bien dicho estudio no evaluó el INL específicamente, sí documentó una menor reducción de biomarcadores inflamatorios (como PCR) en individuos con mayor IMC.(64)

Por otro lado, Sun Q. et al. (2020) encontraron que adultos mayores con bajo peso tenían un riesgo significativamente mayor de presentar fragilidad (ORa = 1.67; IC95%: 1.31–2.13), condición asociada a un aumento del INL. Estos resultados apoyan lo observado en el presente estudio, donde los participantes con bajo peso mostraron menor probabilidad de disminución del INL incluso tras la suplementación con vitamina D.(65)

En contraste, los hallazgos difieren parcialmente de los de Ali et al. (2021), quienes reportaron que los beneficios antiinflamatorios de la vitamina D en adultos mayores eran independientes del IMC. En su análisis, el INL disminuyó tras la suplementación sin diferencias significativas entre categorías de peso, lo cual contrasta con la significativa menor respuesta observada en individuos con bajo peso en la presente investigación.(66)

En conjunto, los resultados sugieren que el IMC es un modulador importante en la respuesta inflamatoria a la suplementación con vitamina D. La disminución menos pronunciada del INL en individuos con bajo peso puede reflejar una mayor vulnerabilidad fisiológica y una menor reserva inmunológica, mientras que en personas con obesidad podría estar relacionada con la menor disponibilidad sistémica de la vitamina D. Estos factores podrían limitar el efecto inmunomodulador esperado de esta intervención.

Respecto al nivel educativo, se observó que los adultos mayores con mayor escolaridad presentaron una mayor probabilidad de disminución del INL tras la suplementación con vitamina D. En comparación con personas sin escolaridad (grupo de referencia), aquellos con educación básica mostraron una razón de momios (ORa) de 0.628 (IC95%: 0.33–1.18; $p = 0.150$), mientras que quienes contaban con educación superior tuvieron un ORa de 0.310 (IC95%: 0.11–0.89; $p = 0.029$), lo cual indica una asociación significativa y creciente entre mayor escolaridad y reducción del INL.

Estos resultados son consistentes con lo reportado por Cereda et al. (2020), quienes observaron que adultos mayores con mayor nivel educativo tenían mejores hábitos de salud y mayor adherencia a suplementación, lo que resultó en una mejoría significativa de parámetros inflamatorios como el INL tras la intervención con vitamina D (OR ajustado para INL reducido: 0.59; IC95%: 0.38–0.91). Esta similitud sugiere que el nivel educativo puede influir positivamente en el entendimiento, aceptación y continuidad del tratamiento, optimizando así los efectos antiinflamatorios de la suplementación.(67)

Por otra parte, el estudio de Han et al. (2024) también reportó una asociación entre menor nivel educativo y valores persistentemente elevados de INL, indicando que factores socioeducativos podrían influir en el perfil inflamatorio basal y en la respuesta a intervenciones médicas. Aunque dicho estudio fue transversal, sus hallazgos apoyan la idea de que la escolaridad podría ser un determinante estructural de la inflamación crónica.(68)

En contraste, algunas investigaciones como la de Rafiq et al. (2019) no identificaron una relación significativa entre el nivel educativo y los efectos de la suplementación con vitamina D sobre marcadores inflamatorios, incluyendo el INL (ORa = 0.91; IC95%: 0.68–1.22), lo que sugiere que en algunas poblaciones esta variable podría estar mediada por otros factores como el estado nutricional o el acceso a servicios de salud.(69)

En conjunto, los resultados de la presente investigación refuerzan la evidencia de que un mayor nivel educativo puede estar asociado a una mejor respuesta antiinflamatoria a la suplementación con vitamina D, posiblemente a través de mecanismos indirectos como la mayor adherencia terapéutica, el autocuidado y la comprensión del tratamiento.

11.1 Tabaquismo, alcoholismo y exposición a biomasa: asociación con la disminución del INL

En el análisis bivariado de la presente investigación, ni el tabaquismo (ORa: 1.03; IC95%: 0.69–1.55; $p = 0.879$) ni el alcoholismo (ORa: 0.71; IC95%: 0.45–1.11; $p = 0.133$) mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la disminución del INL tras la suplementación con vitamina D. En cambio, la exposición a biomasa sí se asoció significativamente con una menor probabilidad de disminución del INL (ORa: 0.57; IC95%: 0.37–0.87; $p = 0.009$), lo cual sugiere una respuesta inflamatoria persistentemente elevada en este subgrupo, a pesar de la intervención.

Estos hallazgos concuerdan parcialmente con lo reportado por Han et al., quienes describieron que factores ambientales como la exposición a contaminantes del aire estaban relacionados con niveles persistentemente elevados del INL en adultos mayores, independientemente de otros factores clínicos (68). La exposición crónica a biomasa genera un estado inflamatorio sistémico sostenido debido al estrés oxidativo, lo que podría limitar los efectos antiinflamatorios de la vitamina D.

Respecto al tabaquismo, los resultados difieren de lo reportado por Lee et al., quienes identificaron que los fumadores adultos mayores presentaban significativamente mayores niveles de INL en comparación con no fumadores, incluso tras ajustar por edad, comorbilidades y nivel de vitamina D sérica (70). La falta de asociación observada en nuestra investigación podría explicarse por una menor prevalencia de tabaquismo activo o por un posible efecto modulador de la suplementación con vitamina D sobre el perfil inflamatorio.

En cuanto al alcoholismo, estudios como el de Moschen et al. han documentado una elevación del INL en personas con consumo crónico de alcohol, lo cual refleja una activación persistente del sistema inmunológico innato (71). Sin embargo, esta asociación no se replicó de forma significativa en nuestra cohorte, lo que sugiere que el consumo de alcohol no afectó la respuesta antiinflamatoria inducida por la suplementación en esta muestra particular, o bien, que la clasificación del consumo no fue suficientemente sensible para detectar diferencias.

En la presente investigación, la exposición a biomasa se asoció con una menor probabilidad de reducción del INL, lo que sugiere que este factor ambiental podría atenuar los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D. En contraste, ni el tabaquismo ni el alcoholismo mostraron asociaciones significativas, lo que difiere de algunos estudios previos y sugiere la necesidad de investigaciones adicionales con estratificación más precisa por intensidad y duración de exposición.

11.2 Comorbilidades y su asociación con la disminución del índice neutrófilo-linfocito tras suplementación con vitamina D

En la presente investigación titulada “Asociación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes”, se analizó si padecer determinadas comorbilidades influía sobre la probabilidad de disminución del INL tras la suplementación con vitamina D. Los resultados no mostraron asociaciones estadísticamente significativas en los modelos de regresión logística, aunque algunas condiciones crónicas presentaron frecuencias diferenciales relevantes entre grupos.

Uno de los hallazgos más destacados fue la mayor frecuencia de enfermedad renal crónica (ERC) en el grupo de pacientes suplementados con vitamina D ($p < 0.001$). Este hallazgo es coherente con lo reportado por Lai et al., quienes documentaron que los pacientes con ERC suelen tener deficiencia de vitamina D y mayores niveles de inflamación sistémica, reflejados en índices como el INL. Sin embargo, al corregir esta deficiencia mediante suplementación, no todos los pacientes presentan una respuesta antiinflamatoria significativa, lo cual también se evidenció en esta investigación, donde no se observó una asociación entre ERC y disminución del INL (ORa: 1.117; IC95%: 0.70–1.79; $p = 0.645$) (72).

En cuanto a la diabetes mellitus, se encontró una distribución equilibrada entre los grupos suplementado y no suplementado ($p = 0.917$), y tampoco se evidenció asociación con la disminución del INL (ORa: 0.916; $p = 0.713$). Este resultado contrasta con lo descrito por Assaad et al., quienes reportaron una mejoría en biomarcadores inflamatorios, incluido el INL, en adultos mayores diabéticos tras la suplementación con vitamina D (ORa para disminución del INL: 2.05; IC95%: 1.18–3.57) (73). La discrepancia puede deberse a diferencias en la dosis, duración del seguimiento y características clínicas de los pacientes.

Respecto a la hipertensión arterial, aunque fue una de las comorbilidades más frecuentes en la muestra (82% de los participantes), no se encontró una diferencia significativa en su distribución entre los grupos ($p = 0.091$), ni una relación significativa con la disminución del INL (ORa: 0.996; $p = 0.990$). Este resultado se diferencia de lo reportado por Zhang et al., quienes observaron una disminución significativa del INL tras suplementación con vitamina D en pacientes hipertensos (ORa: 1.65; IC95%: 1.03–2.64)(74).

Otras comorbilidades evaluadas, como enfermedad cardíaca, dislipidemia, hipotiroidismo, enfermedad respiratoria, enfermedad reumatológica y cáncer, tampoco mostraron asociaciones significativas con el desenlace de interés. En algunos casos, como el cáncer, se observó una tendencia hacia una mayor probabilidad de disminución del INL entre los suplementados (ORa: 2.08; $p = 0.057$), aunque sin alcanzar significancia estadística. Esto se alinea parcialmente con lo informado por Wu et al., quienes señalaron que la vitamina D podría ejercer un efecto inmunomodulador más notorio en pacientes con neoplasias, dependiendo del tipo tumoral y estadio clínico. (75)

En la presente investigación no se observaron asociaciones significativas entre las comorbilidades crónicas y la disminución del INL tras la suplementación con vitamina D. Sin embargo, las diferencias de frecuencia en algunas condiciones —como la ERC— y las discrepancias con estudios previos señalan la necesidad de considerar factores como la gravedad de la enfermedad, la respuesta inflamatoria basal y la adherencia a la suplementación al interpretar estos resultados.

En el análisis bivariado, ninguno de los síndromes geriátricos evaluados —como deterioro cognitivo, depresión/ansiedad, inmovilidad, incontinencia urinaria, caídas, malnutrición, alteración en la marcha y equilibrio, polifarmacia, úlceras por presión, maltrato o dependencia funcional (índice de Katz)— presentó una asociación estadísticamente significativa con la disminución del INL tras la suplementación con vitamina D, con

excepción del grado 8 del índice de Katz, el cual sí se asoció de manera significativa (ORa 0.199; IC95%: 0.04–0.94; $p = 0.042$), lo que sugiere que los adultos mayores con mayor deterioro funcional tendieron a mostrar menor probabilidad de respuesta inflamatoria favorable.

Estos resultados son parcialmente consistentes con lo reportado por Han et al., quienes observaron que el aumento progresivo en el índice de fragilidad se asociaba con valores más altos de INL, pero no se identificaron asociaciones específicas entre síndromes geriátricos individuales (como la incontinencia o la inmovilidad) y los niveles de INL(68). En cambio, su estudio destacó el valor del conjunto de los síndromes como un índice global más que su análisis por separado.

Por otro lado, el estudio de Nadeem et al. encontró que la depresión en adultos mayores estaba asociada con un incremento del INL, lo que contrasta con los hallazgos del presente estudio, donde no se identificó relación significativa entre los síntomas depresivos/ansiosos y la disminución del INL tras la intervención (ORa 0.953; $p = 0.816$) (76). Esta discrepancia podría deberse a las diferencias en la metodología: mientras que Nadeem et al. midieron niveles inflamatorios sin intervención, la presente investigación analizó la respuesta al tratamiento con vitamina D.(76)

Asimismo, Liu et al. reportaron que adultos mayores con deterioro cognitivo presentaban significativamente mayores niveles de INL en comparación con aquellos sin deterioro, lo cual no se replicó en nuestra cohorte, donde el deterioro cognitivo no modificó de manera significativa la respuesta inflamatoria (OR 0.885; $p = 0.561$) (62). La suplementación con vitamina D podría haber homogeneizado parcialmente las respuestas entre grupos funcionalmente heterogéneos.

Por último, estudios como el de Fernandes et al. han señalado que factores como la polifarmacia o la malnutrición pueden interferir con la absorción o efectividad de la vitamina D en poblaciones geriátricas, aunque el presente análisis no identificó diferencias significativas en la reducción del INL atribuibles a estas condiciones. (63)

En suma, la presente investigación no encontró asociaciones consistentes entre la mayoría de los síndromes geriátricos y la disminución del INL posterior a la suplementación con vitamina D, lo que sugiere que estos síndromes, considerados de forma aislada, podrían no modificar la respuesta inflamatoria a este micronutriente en adultos mayores con fragilidad.

Sin embargo, se destaca una posible menor efectividad en personas con mayor dependencia funcional (grado 8 del índice de Katz), aspecto que merece atención en futuras investigaciones.

11.3 Uso de medicamentos y su relación con la disminución del índice neutrófilo-linfocito

En el análisis bivariado se exploró la asociación entre distintos grupos farmacológicos y la disminución del INL. Ninguno de los medicamentos analizados mostró una asociación estadísticamente significativa en el modelo de regresión logística, aunque algunos fármacos revelaron tendencias relevantes.

Particularmente, los antialérgicos mostraron una tendencia hacia una menor probabilidad de disminución del INL (ORa: 0.438; IC95%: 0.18–1.04; $p = 0.061$), lo que sugiere un posible efecto modulador del sistema inmunológico que podría interferir con la acción antiinflamatoria de la vitamina D. Este hallazgo podría vincularse con lo reportado por Holick et al., quienes documentaron que la respuesta a la vitamina D puede verse afectada por la administración concomitante de ciertos fármacos con efectos sobre mastocitos y citocinas, especialmente en pacientes con enfermedades alérgicas o atopias (77).

Asimismo, el uso de hormonas o anticuerpos monoclonales mostró una asociación cercana a la significancia (ORa: 1.424; IC95%: 0.94–2.16; $p = 0.098$), lo que podría reflejar una interacción entre agentes inmunomoduladores y la suplementación con vitamina D. Este hallazgo guarda cierta similitud con lo reportado por Jatlaoui et al., quienes observaron que tratamientos inmunosupresores podían modificar los efectos de la vitamina D sobre biomarcadores inflamatorios, incluido el INL, en pacientes con enfermedades autoinmunes (78).

En cuanto al uso de antiácidos, se observó una mayor frecuencia entre los pacientes suplementados ($p < 0.001$), aunque sin una asociación significativa con la disminución del INL (Ora: 1.177; $p = 0.422$). Este resultado podría vincularse con interacciones conocidas entre antiácidos y la absorción intestinal de vitamina D, que han sido descritas como clínicamente relevantes en adultos mayores con polifarmacia (79).

Cabe destacar que otros medicamentos comúnmente utilizados por la población geriátrica, como AINES, antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos, hipoglucemiantes orales e insulina, no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con el desenlace,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aunque en algunos casos, como los opiáceos (ORa: 0.694; $p = 0.144$), se observaron tendencias que podrían ameritar mayor investigación.

Los hallazgos de la presente investigación no identificaron una asociación significativa entre el uso de medicamentos y la disminución del INL tras la suplementación con vitamina D; sin embargo, algunas tendencias observadas, especialmente con antialérgicos, hormonas/anticuerpos y opiáceos, sugieren posibles interacciones clínicamente relevantes. Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado en la literatura científica, pero destacan la necesidad de investigaciones adicionales con diseños que permitan controlar mejor por dosis, tiempo de exposición y uso concomitante de medicamentos.

Los resultados de la presente investigación aportan evidencia relevante sobre la asociación entre la suplementación con vitamina D y la disminución del índice neutrófilo-linfocito (INL) en adultos mayores con fragilidad. Se identificó que la suplementación se asoció significativamente con una mayor probabilidad de disminución del INL, lo cual respalda su potencial efecto antiinflamatorio en esta población vulnerable. Este hallazgo es congruente con estudios previos que han demostrado un vínculo entre niveles adecuados de vitamina D y la modulación de la respuesta inflamatoria, aunque también se identificaron diferencias en magnitud y contexto en comparación con investigaciones previas.

Asimismo, se exploraron variables sociodemográficas y clínicas como edad, estado civil, índice de masa corporal y escolaridad, hallándose que el bajo peso y la educación superior se asociaron de forma significativa con la disminución del INL. Estos factores podrían actuar como moduladores del efecto de la suplementación, sugiriendo la necesidad de estrategias personalizadas en el abordaje terapéutico de adultos mayores con fragilidad.

En conjunto, los hallazgos permiten afirmar que se cumplió con el objetivo de la investigación y abren la puerta a futuras líneas de estudio que profundicen en la comprensión del papel de la vitamina D en el control de la inflamación crónica en el adulto mayor. Es recomendable considerar intervenciones complementarias dirigidas a factores sociodemográficos y clínicos, con el fin de optimizar los beneficios clínicos de la suplementación en esta población.

11.4 Limitaciones y recomendaciones:

11.4.1 Fortalezas

Entre las fortalezas resalta el enfoque innovador al explorar la asociación entre la suplementación con vitamina D y el índice neutrófilo-linfocito (INL) como biomarcador inflamatorio en adultos mayores con fragilidad, un tema escasamente abordado en la población mexicana derechohabiente del IMSS.

El diseño del presente estudio permitió una recolección sólida de datos reales de la práctica médica, reduciendo sesgos de información y aumentando la validez externa de los hallazgos. La aplicación de criterios de inclusión y exclusión claramente definidos, junto con el uso de instrumentos validados como la Clinical Frailty Scale (CFS) y el índice de Katz, otorgó rigurosidad metodológica al diagnóstico de fragilidad y a la evaluación funcional del adulto mayor.

Asimismo, el instrumento de recolección de datos permitió integrar información sociodemográfica, clínica, farmacológica y bioquímica, lo que facilitó un análisis integral y mejor control de los factores de confusión.

Otra fortaleza destacada es el doble valor clínico e institucional del estudio, al aportar evidencia relevante para el abordaje terapéutico de una condición compleja y prevalente en la atención geriátrica. Los hallazgos obtenidos pueden orientar futuras estrategias institucionales para la detección oportuna de la fragilidad y la implementación racional de la suplementación con vitamina D, contribuyendo al diseño de intervenciones más eficaces y sustentadas en evidencia dentro del IMSS.

11.4.2 Limitaciones

La naturaleza retrospectiva del presente estudio impide establecer relaciones de causalidad y limita el control sobre la exposición y el seguimiento clínico de los pacientes.

Una limitación relevante fue que solo 13 pacientes del grupo no suplementado contaban con medición de vitamina D entre las semanas 8 y 12, lo que redujo la potencia estadística para evaluar esta variable y podría haber introducido sesgo en la interpretación de los efectos del seguimiento.

Por otra parte, aunque el tratamiento de primera línea en el IMSS contempla el uso de vitamina D3 (colecalfierol), la falta de disponibilidad institucional obligó en algunos casos

al uso de calcitriol o a la adquisición del suplemento por parte de los propios pacientes. Esta situación introdujo una posible heterogeneidad en el tipo de suplementación, dado que el calcitriol tiene un mecanismo de acción distinto.

A ello se suma la imposibilidad de evaluar adecuadamente el grado de apego terapéutico, lo cual representa un factor de confusión no medible.

11.4.3 Investigaciones futuras

Dada la naturaleza retrospectiva del presente estudio, es fundamental que futuras investigaciones adopten un diseño prospectivo y controlado, que permita evaluar con mayor precisión la relación causal entre la suplementación con vitamina D y los cambios en el índice neutrófilo-linfocito (INL). Asimismo, sería valioso desarrollar estudios que incluyan el monitoreo directo del cumplimiento terapéutico, especialmente en contextos donde la disponibilidad institucional del suplemento puede variar. Un seguimiento a largo plazo también permitiría observar los efectos sostenidos de la suplementación en la fragilidad y otros biomarcadores inflamatorios en adultos mayores.

Este estudio ha proporcionado una visión preliminar sobre la relación entre la vitamina D y el INL en adultos mayores con fragilidad; sin embargo, una de sus principales limitaciones fue la heterogeneidad en el tratamiento, particularmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), quienes recibieron calcitriol en lugar de colecalciferol. Esta diferencia podría haber influido en los resultados.

En futuras investigaciones sería relevante explorar de forma diferenciada los efectos de la suplementación con vitamina D3 en pacientes con ERC en etapas tempranas o moderadas, donde la capacidad de conversión renal aún se conserva. En estos casos, el uso de vitamina D3 podría representar una estrategia menos invasiva y más segura en comparación con el calcitriol, especialmente en aquellos sin insuficiencia renal avanzada. También debería considerarse la evaluación formal del apego terapéutico, dado su impacto potencial sobre los resultados en términos de inflamación y fragilidad.

En resumen, estudios prospectivos controlados que incluyan monitoreo directo de la suplementación y evaluación objetiva del grado de deficiencia de vitamina D en pacientes con ERC y fragilidad podrían aportar información crucial para optimizar el tratamiento, individualizando la suplementación en función del estadio de la enfermedad renal y el perfil inflamatorio del paciente.

Finalmente, estos hallazgos contribuirán no solo a una mejor comprensión de la interacción entre vitamina D, calcitriol e INL, sino también a informar políticas institucionales y guías clínicas para el manejo integral de la fragilidad en adultos mayores con comorbilidades.



12.CONCLUSIONES

El presente estudio plantea una propuesta científica sólida, que busca evaluar el efecto modulador de la vitamina D sobre un marcador hematológico de inflamación crónica (INL), en un grupo poblacional clínicamente vulnerable.

La formulación del problema, los antecedentes científicos y la hipótesis de trabajo se encuentran bien fundamentados en la literatura vigente, lo cual justifica plenamente la pertinencia y relevancia del estudio. Además, el diseño metodológico propuesto —observacional, analítico, retrospectivo— resulta adecuado para identificar asociaciones entre la exposición (suplementación con vitamina D) y la respuesta inflamatoria sistémica, expresada a través del índice neutrófilo-linfocito.

Este protocolo representa una contribución importante en el campo de la geriatría y la medicina interna, ya que busca aportar evidencia local sobre una estrategia terapéutica de bajo costo, segura y potencialmente eficaz para reducir procesos inflamatorios en personas mayores con fragilidad. Asimismo, los hallazgos derivados del estudio podrán orientar decisiones clínicas y generar hipótesis para futuras investigaciones con diseños experimentales más robustos.

En conclusión, el protocolo cumple con los criterios de calidad metodológica, pertinencia clínica y factibilidad operativa, lo que lo convierte en una propuesta viable y con alto valor científico para la atención integral del adulto mayor en el primer y segundo nivel de atención.

13. GLOSARIO

Biomarcador: Indicador biológico medible que refleja procesos fisiológicos, patológicos o respuestas farmacológicas, utilizado para evaluación diagnóstica, pronóstica o terapéutica.

Citoquinas: Moléculas señalizadoras producidas por células del sistema inmune que regulan procesos inflamatorios, inmunológicos y hematopoyéticos.

Fragilidad: Condición clínica caracterizada por la disminución progresiva de la reserva fisiológica y la resiliencia ante eventos adversos, común en adultos mayores. Se asocia con inflamación crónica de bajo grado, sarcopenia y riesgo elevado de eventos adversos.

Hospitalización: Ingreso temporal de un paciente a una unidad médica para observación, diagnóstico o tratamiento, habitualmente asociado con una descompensación clínica o evento agudo.

Índice neutrófilo-linfocito (INL): Cálculo obtenido al dividir el número absoluto de neutrófilos entre el de linfocitos, empleado como indicador de inflamación sistémica, valores elevados están asociados con mayor inflamación, disfunción inmune y fragilidad en los adultos mayores.(52)

Inflamación crónica de bajo grado: Estado persistente de activación inmunitaria caracterizado por concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios (como IL-6, TNF- α o PCR), asociado al envejecimiento, enfermedades crónicas y fragilidad, sin una causa infecciosa evidente.

Mortalidad: Indicador epidemiológico que representa la frecuencia de defunciones en una población determinada durante un periodo específico.

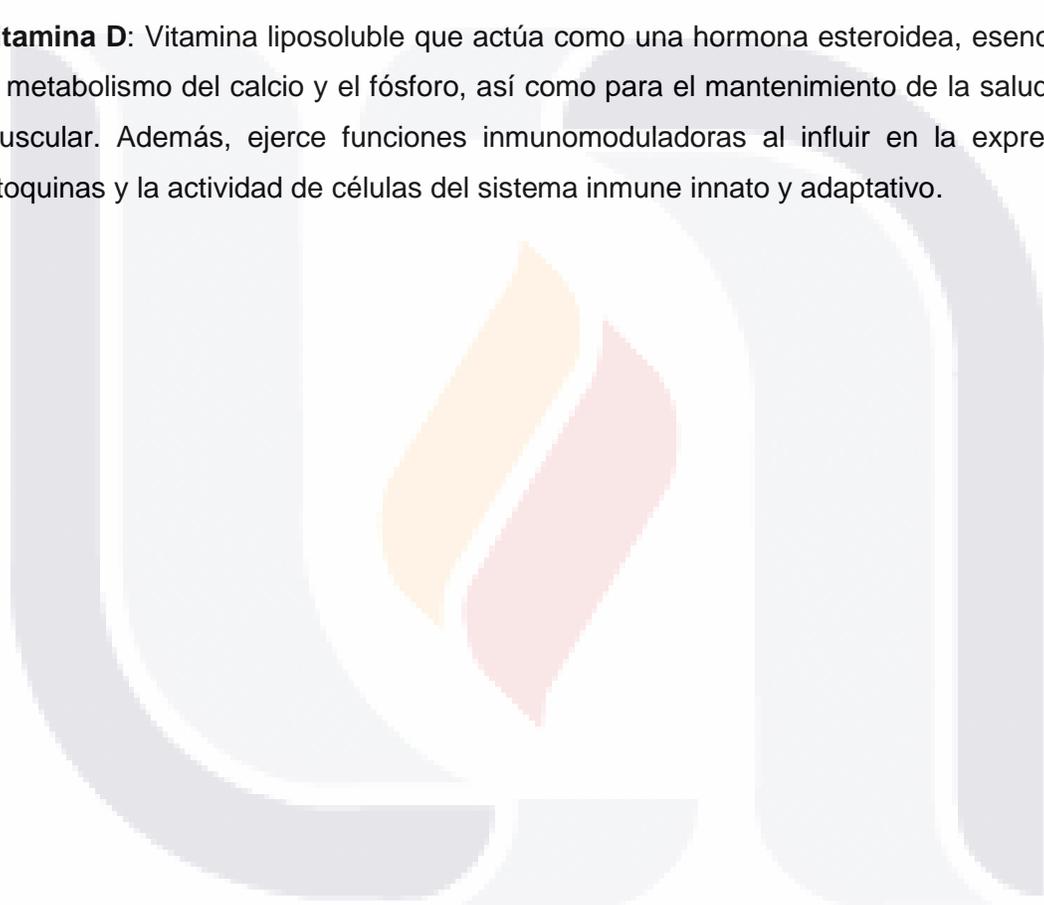
Sarcopenia: Pérdida progresiva de masa, fuerza y función muscular esquelética, común en el envejecimiento, que se asocia con fragilidad, discapacidad física y riesgo aumentado de caídas. (80)

Sistema inmune adaptativo: Respuesta inmunológica específica mediada por linfocitos T y B, que se caracteriza por la memoria inmunológica y la producción de anticuerpos.

Sistema inmune innato: Primera línea de defensa compuesta por células como neutrófilos, macrófagos y células NK, cuya respuesta es rápida pero inespecífica.(81)

Suplementación con vitamina D: Intervención terapéutica que consiste en la administración oral o intramuscular de vitamina D, con el objetivo de corregir su deficiencia o insuficiencia y optimizar sus efectos en la homeostasis mineral, función inmunológica y salud musculoesquelética.

Vitamina D: Vitamina liposoluble que actúa como una hormona esteroidea, esencial para el metabolismo del calcio y el fósforo, así como para el mantenimiento de la salud ósea y muscular. Además, ejerce funciones inmunomoduladoras al influir en la expresión de citoquinas y la actividad de células del sistema inmune innato y adaptativo.



14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kojima G, Tanabe M. Frailty is Highly Prevalent and Associated with Vitamin D Deficiency in Male Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Sep;64(9):e33-5.
2. Pan Y, Tang XY, Yang J, Feng ZQ, Yuan Y, Jiang Y, et al. Cognitive frailty in relation to vitamin B12 and 25-hydroxyvitamin D in an elderly population: a cross-sectional study from NHANES. *Front Nutr.* 2024 Aug 27;11.
3. Garavito G, Fang L, Domínguez-Vargas A, Moreno-Woo A, López-Luch G, Iglesias A, et al. Asociación del polimorfismo FokI del gen VDR y lupus eritematoso sistémico en población adolescente del Caribe colombiano. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2023 Jan;30(1):13–20.
4. Zhang P, Zhong J, Liu X, Sun W. The association between dynamic changes in vitamin D and frailty alterations: A prospective analysis of UK Biobank participants. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024 Oct;15(5):1722–32.
5. Camacho Torregrosa S. Modelización matemática de la fragilidad valorada mediante el Índice Frágil-VIG y el SPPB, de la dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y de la mortalidad en población general de 70 años o más. Validación del Índice Frágil-VIG respecto al SPPB. [Valencia (Spain)]: Universitat Politècnica de València; 2024.
6. Carrasco-Peña KB, Farías-Moreno K, del Toro-Equihua M, Aguilar-Mancilla ZC, Trujillo-Magallón M, Solórzano-Rodríguez MA, et al. Componentes de fragilidad, sarcopenia y su asociación con insuficiencia de vitamina D. Estudio transversal analítico. *Gac Med Mex.* 2022 Oct 20;158(6).
7. Cai Y, Wanigatunga AA, Mitchell CM, Urbanek JK, Miller ER, Juraschek SP, et al. The effects of vitamin D supplementation on frailty in older adults at risk for falls. *BMC Geriatr.* 2022 Apr 10;22(1):312.
8. Krams T, Cesari M, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Cantet C, Vellas B, et al. Is the 25-Hydroxy-Vitamin D Serum Concentration a Good Marker of Frailty? *J Nutr Health Aging.* 2016;20(10):1034–9.
9. Liu L, Chen C, Lo K, Huang J, Yu Y, Huang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, frailty, and mortality among the Chinese oldest old: Results from the CLHLS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Aug 26;31(9):2707–15.
10. Buchebner D, Bartosch P, Malmgren L, McGuigan FE, Gerdhem P, Akesson KE. Association Between Vitamin D, Frailty, and Progression of Frailty in Community-Dwelling Older Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):6139–47.
11. Gutiérrez-Robledo LM, Ávila-Funes JA, Amieva H, Meillon C, Acosta JL, Navarrete-Reyes AP, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels with the frailty

- syndrome in Mexican community-dwelling elderly. *The Aging Male*. 2016 Jan 2;19(1):58–63.
12. Castro JP, Penckofer Sue. The Role of Vitamin D in the Health of Hispanic Adults With Diabetes. *Hispanic health Care International*. 2014;12(2):90–8.
 13. Xu W, Liang Y, Lin Z. Association Between Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Frailty: The Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 3;8.
 14. Tang Y, Zhai Y, Song W, Zhu T, Xu Z, Jiang L, et al. Association between complete blood count-derived inflammatory markers and the risk of frailty and mortality in middle-aged and older adults. *Front Public Health*. 2024 Jul 31;12.
 15. Leng S, Chen X, Mao G. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014 Mar;4:33.
 16. García-García FJ, Larrión Zugasti JL, Rodríguez Mañas L. Fragilidad: un fenotipo en revisión. *Gac Sanit*. 2011 Dec;25:51–8.
 17. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9868):752–62.
 18. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun 1;69(Suppl 1):S4–9.
 19. Walston J. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities_{title}Results From the Cardiovascular Health Study_{title}. *Arch Intern Med*. 2002 Nov 11;162(20):2333.
 20. Leng SX, Xue Q, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and Frailty in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jun 9;55(6):864–71.
 21. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005 Mar 15;105(6):2294–9.
 22. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2288–301.
 23. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. 2013 May 2;2(1):8.
 24. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Dec;14(12):877–82.

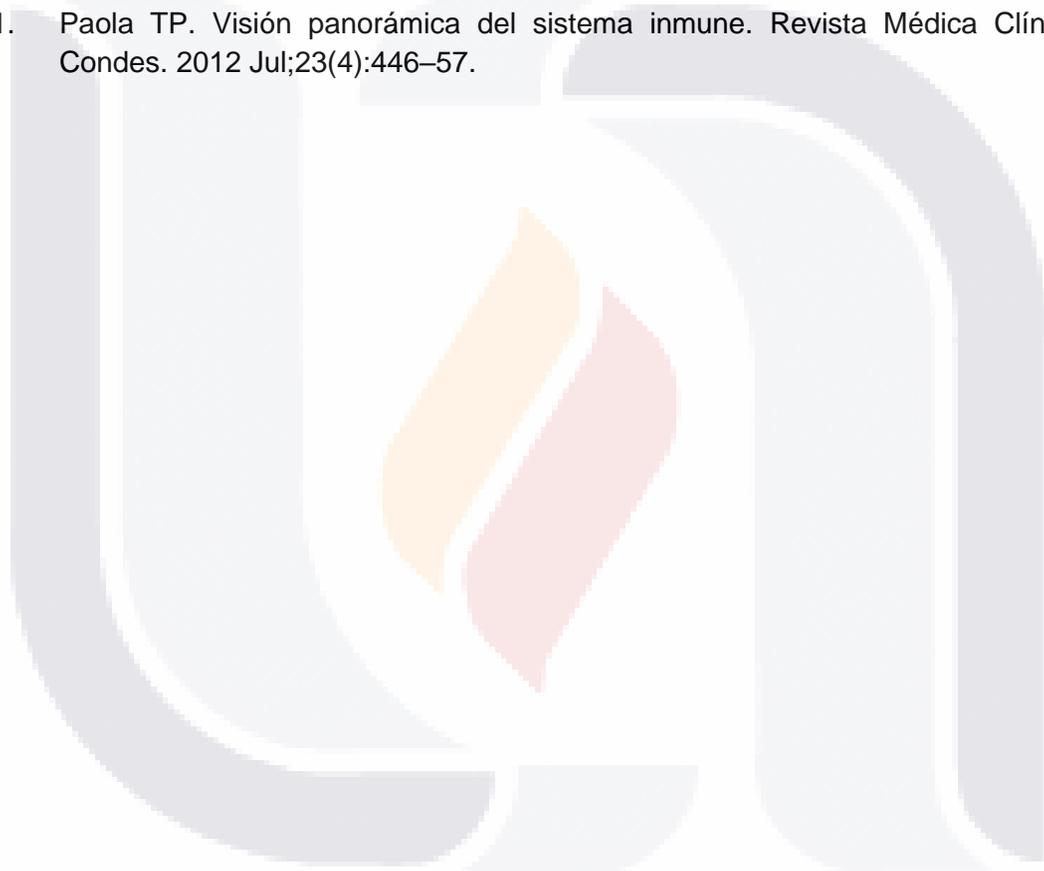
25. Cesari M, Vellas B, Gambassi G. The stress of aging. *Exp Gerontol*. 2013 Apr;48(4):451–6.
26. Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, Pieper CF, Evenson KR, Mercer V, et al. Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jan;64(1):61–8.
27. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2014 May;50(5):179–84.
28. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct 25;14(10):576–90.
29. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011 Aug;59(6):881–6.
30. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul 5;5(7):2502–21.
31. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):685–98.
32. Fernández Vicente M. Influencia de la exposición solar y la dieta en los niveles séricos de vitamina D de dos poblaciones geográficas diferentes comparando dos técnicas analíticas. Universidad de Valladolid; 2022.
33. Hirani V, Naganathan V, Cumming RG, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Sep;68(9):1112–21.
34. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12.
35. Khademi Z, Hamed-Shahraki S, Amirkhizi F. Vitamin D insufficiency is associated with inflammation and deregulation of adipokines in patients with metabolic syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2022 Sep 7;22(1):223.
36. Yilmaz M, Gedik A, Demir T, Eraydin A, Cimrin D, Comlekci A, et al. Is there a relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and vitamin D levels in individuals over 65 years of age? *Endocrine Abstracts*. 2015 May 1;
37. Xu W, Liang Y, Lin Z. Association Between Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Frailty: The Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 3;8.

38. Zheng Z, Xu W, Wang F, Qiu Y, Xue Q. Association between vitamin D3 levels and frailty in the elderly: A large sample cross-sectional study. *Front Nutr.* 2022 Sep 27;9.
39. Grudet C, Wolkowitz OM, Mellon SH, Malm J, Reus VI, Brundin L, et al. Vitamin D and inflammation in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020 Apr 15;267:33–41.
40. Aguilar-Navarro SG, Amieva H, Miguel Gutiérrez-Robledo L, Alberto Avila-Funes J, Alberto Ávila Funes J. Artículo originAl Frailty among Mexican community-dwelling elderly: a story told 11 years later. *The Mexican Health and Aging Study.*
41. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.
42. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Dec 1;17(12):1163.e1-1163.e17.
43. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Jan;68(1):62–7.
44. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Aug;60(8):1487–92.
45. Siriwardhana DD, Haroon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Mar 1;8(3):e018195.
46. International Labour Organization. The International Standard Classification of Occupations (ISCO-08) companion guide. International Labour Organization. 2023;4.
47. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <https://www.inegi.org.mx>.
48. Corvalán B. MP. Anexo 1. Glosario. *Revista chilena de enfermedades respiratorias.* 2017 Sep;33(3):252–3.
49. ENSANUT. <https://ensanut.insp.mx/>. 2018.
50. George F. Koob, Rachel I. Anderson, Raye Z. Litten. Trastorno por consumo de alcohol: del riesgo al diagnóstico y la recuperación. National Institute on alcohol abuse and alcoholism.
51. Asia Zierle- Ghosh, Arif Jan. Physiology, Body mass Index. National Library of Medicine. 2023 Nov 5;

52. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano A, San Basilio M, Miguel-Ferrero M, de Ceano-Vivas M, Martínez L. Utilidad del índice neutrófilo-linfocito en la detección de apendicectomías negativas. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 Jan;98(1):12–8.
53. Hui D, Nooruddin Z, Didwaniya N, Dev R, De La Cruz M, Kim SH, et al. Concepts and Definitions for “Actively Dying,” “End of Life,” “Terminally Ill,” “Terminal Care,” and “Transition of Care”: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):77–89.
54. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez MM, Romero de-San-Pío E, Gabriel Santana-Padilla Y, Juncos-Gozalo M, Via-Clavero G, et al. Validez predictiva de la escala de fragilidad Clinical Frailty Scale-España sobre el incremento de la dependencia tras el alta hospitalaria. *Enferm Intensiva*. 2024 Apr;35(2):79–88.
55. Declaración de Helsinki de la AMM.
56. Asociación Médica Mundial. 5 de mayo del 2015. 2019. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association.
57. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, D.C; 1979.
58. Congreso de la Unión H, Cámara de Diputados. Ley general de salud: Última Reforma DOF 01-06-2021. *Diario Oficial de la Federación*. 2021;
59. México S de S. Ley General de Salud, título quinto. *Diario Oficial de la Federación*, editor. México: Diario Oficial de la Federación; 2018.
60. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 27]. Available from: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
61. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. [Internet]. Cuarta edición. 2016 [cited 2024 Apr 27]. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf
62. Liu Z, Han Y, Jiang Y. Systemic inflammation and risk of cognitive decline in older adults: a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2022;4(51).
63. Fernandes AL, Borges NS, Ferraresi C. Effects of vitamin D supplementation on inflammation in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022;8–14.

64. Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML, Quesada-Gómez JM. Vitamin D and inflammation: current evidence from epidemiological studies, randomized controlled trials and meta-analyses. *Calcif Tissue Int.* 2021;535–46.
65. Sun Q, Xia X, He F. Longitudinal association between Body mass index (BMI), BMI trajectories and the risk of frailty among older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024 Sep;124:105467.
66. Ali N, Paul SK, Ahmed M, Bulbul IJ, Khan MA, Nabi A. Vitamin D status and markers of inflammation: A cross-sectional study in healthy individuals. *J Inflamm Res.* 2021;2109–16.
67. Cereda E, D'Amico E, Pietroboni AM. Nutritional and educational status predict clinical and inflammatory response to vitamin D supplementation in the elderly. *Nutrients.* 2020;1352.
68. Han S, Gao F, Liu X. Association between complete blood count-derived inflammatory markers and the risk of frailty and mortality in middle-aged and older adults. *Exp Gerontol.* 2024;184.
69. Rafiq R, Prins HJ, Boersma M. Effects of daily vitamin D supplementation on inflammatory markers in patients with vitamin D deficiency. *Nutr J.* 2019;18–47.
70. Lee SY, Park S, Oh DJ. Association between systemic inflammation markers and smoking status in older adults. *Clin Interv Aging.* 2020;1885–93.
71. Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med.* 2011;17(7–8):840–5.
72. Lai Y, Lin C, Lin Y, Chen T. Vitamin D supplementation and inflammatory biomarkers in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13(4):1172.
73. Assad H, Coste A, Tounian P. Vitamin D and inflammation in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab.* 2020;130–7.
74. Zhang Y, Zhang X, Zhao G. The effect of vitamin D on inflammatory markers in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Clin Exp Hypertens.* 2019;349–55.
75. Wu Y, Zhang L, Liu X. Effects of vitamin D supplementation on inflammation and cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2022;2443–54.
76. Nadeem M, Naveed AK, Raza SI, Aslam M. Inflammatory markers and their association with depression in elderly patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;644–8.

77. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
78. Jatloui TC, Grosse SD, Hogue CJ. Vitamin D and inflammation in autoimmune diseases: implications for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2016;361.
79. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Dermato Venereologica*. 2011;91(2):115–24.
80. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Sep;11(3):177–80.
81. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012 Jul;23(4):446–57.



15. ANEXOS

ANEXO A. Herramienta de recolección de datos

Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez, Gabriela Preza Ruiz														
Nombre del paciente								NSS						
Antecedentes personales no patológicos														
Edad en años	<input type="text"/>	Sexo	1) femenino <input type="checkbox"/>		2) masculino <input type="checkbox"/>		Medidas antropométricas	Peso (kg)	Talla (m)					
Estado civil	1. casado <input type="checkbox"/>		2. viudo <input type="checkbox"/>		3. divorciado <input type="checkbox"/>		4. Union libre <input type="checkbox"/>		5. Soltero					
Ocupación	1. Funcionarios, directores y jefes <input type="checkbox"/>		2. Profesionales técnicos <input type="checkbox"/>		3. Trabajadores auxiliares en actividades administrativas <input type="checkbox"/>		4. Comerciantes <input type="checkbox"/>		5. Empleados y agentes de ventas <input type="checkbox"/>					
	6. Trabajadores en servicios personales y de vigilancia		7. trabajadores en actividades agrícolas, forestales, caza		8. Operario		9. Artesanales		10. Otro					
Escolaridad	1. Básica primaria <input type="checkbox"/>		2. Básica secundaria <input type="checkbox"/>		3. Medio Superior <input type="checkbox"/>		4. Medio superior con carrera técnica <input type="checkbox"/>		5. Superior <input type="checkbox"/>		6. Posgrado <input type="checkbox"/>		7. Sin escolaridad <input type="checkbox"/>	
Tabaquismo	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Alcoholismo		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Biomasa		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Cirugías		1. si <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/>	
Alergia a medicamento	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		trasfusiones		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Fracturas		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Cirugías		1. si <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/>	
Antecedentes personales patológicos														
Comorbilidades							Estado nutricional							
Enfermedad Cardíaca	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Hipotiroidismo		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		1. Bajo peso		IMC < 18.5 kg/m ²					
Diabetes mellitus	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Enfermedad renal crónica		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		2. Normal		IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m ²					
Hipertensión arterial	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Cáncer		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		3. Sobrepeso		IMC entre 25 y 29.9 kg/m ²					
Enfermedad reumatológica	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		Enfermedad Respiratoria		1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>		4. Obesidad GI		IMC entre 30 y 34.9 kg/m ²					
Dislipidemia	1. si <input type="checkbox"/> 0. no <input type="checkbox"/>						5. Obesidad GII		IMC entre 35 y 39.9 kg/m ²					
							6. Obesidad GIII		IMC ≥ 40 kg/m ²					
ESTADO FUNCIONAL INDICE DE KATZ								GRADO DE INCAPACIDAD						
1. A	2. B	3. C	4. D	5. E	6. F	7. G	8. H	1. Grados A-B ausencia de incapacidad o incapacidad leve		2. Grados C-D incapacidad moderada		3. Grados E-G incapacidad severa		

USO DE FÁRMACOS						
1. ANALGÉSICOS	2. ANTIDEPRESIVOS		3. ANTIEMÉTICOS			
4. ANTIPSICÓTICOS	5. ANTIALÉRGICOS		6. ANTIÁCIDOS			
7. ANTIDIARREICOS	8. ANTIBIÓTICOS		9. HORMONAS /ANTICUERPOS			
10. ANTIHIPERTENSIVOS	11. AINES		12. ESTEROIDES			
13. ANTICOAGULANTES	14. HIPOGLUCEMIANTES ORALES		15. ANTINEURITICOS			
16. INSULINA	17. ANTICONVULSIVANTES/ANTIEPILÉPTICOS		18. DIURÉTICOS			
19. OPIACEOS	20. ANTIADRENÉRGICOS		21. OTROS			
22. SABA/LAMA U OTROS MEDICAMENTOS INHALADOS						
BIOMARCADORES						
VITAMINA D			POST SUPLEMENTACIÓN VITAMINA D			
Vitamina D niveles séricos ng/ml	Inicial		Semana 8 - 12			
CITOMETRIA HEMATICA						
Parámetro	Inicial		Semana 8 - 12			
Neutrófilos cells/ μ L						
Linfocitos cells/ μ L						
INL (Índice neutrófilo linfocito)						
Hemoglobina g/dL						
SINDROMES GERIÁTRICOS						
SX GERIÁTRICO	1. si	0. no	SX GERIÁTRICO	1. SI	0.NO	
1) Deterioro cognitivo y demencia			2) Síndrome de inmovilidad			
3) Depresión y ansiedad			4) Fragilidad			
5) Incontinencia urinaria			6) Polifarmacia			
7) Síndrome de caídas			8) Malnutrición			
9) Trastorno de la marcha y del equilibrio			10) Úlceras por presión			
11) Abuso y maltrato del adulto mayor						
FRAGILIDAD						
0. NO FRAGIL	1)Muy en forma		1. FRAGIL	4)Con muy leve fragilidad	6)Con fragilidad moderada	8)Con fragilidad muy severa
	2)En forma			5)Con fragilidad leve	7)Con fragilidad severa	9)Enfermo terminal
	3)Bien, con problemas de salud controlados					

ANEXO B. Manual operacional

1. Datos generales del paciente

- Nombre del paciente y Número de Seguridad Social (NSS): Registrar conforme aparece en el expediente.
- Edad (años): Anotar en números enteros al momento de la recolección.
- Sexo: Codificar como 1 = Femenino, 2 = Masculino.

2. Datos sociodemográficos

- Estado civil: Codificar según la categoría proporcionada (1. Casado, 2. Viudo, etc.).
- Ocupación: Clasificar con base en las 10 categorías especificadas en el instrumento.
- Escolaridad: Marcar según el nivel educativo más alto alcanzado.

3. Hábitos y antecedentes personales no patológicos

- Tabaquismo, alcoholismo y exposición a biomasa: Registrar como 1 = Sí, 0 = No.
- Alergia a medicamentos, transfusiones, fracturas, cirugías previas: Codificar de igual forma.

4. Comorbilidades

- Registrar presencia (1) o ausencia (0) de las siguientes enfermedades:
 - o Enfermedad cardíaca
 - o Hipotiroidismo
 - o Diabetes mellitus
 - o Hipertensión arterial
 - o Enfermedad renal crónica
 - o Cáncer
 - o Enfermedad reumatológica
 - o Enfermedad respiratoria
 - o Dislipidemia

5. Estado nutricional

- Calcular y registrar el IMC (peso en kg / talla² en m).
- Clasificar según la categoría correspondiente: bajo peso, normal, sobrepeso u obesidad (GI a GIII)

6. Síndromes geriátricos

Registrar como 1 = Presente, 0 = Ausente para cada uno de los siguientes:

- Deterioro cognitivo
- Inmovilidad
- Depresión/ansiedad
- Incontinencia urinaria
- Polifarmacia
- Caídas
- Malnutrición
- Trastorno de la marcha y equilibrio
- Úlceras por presión
- Abuso/maltrato del adulto mayor

7. Índice de Katz y grado de incapacidad

- Índice de Katz: Registrar de A a H según expediente.
- Grado de incapacidad: Clasificar en:
 - o A-B = Leve
 - o C-D = Moderada
 - o E-G = Severa

8. Medicamentos

Marcar como 1 = Sí o 0 = No si el paciente ha utilizado:

- Analgésicos
- Antidepresivos
- Antieméticos
- Antipsicóticos
- Antialérgicos
- Antiácidos
- Antidiarreicos
- Antibióticos
- Hormonas/anticuerpos
- Antihipertensivos
- AINES
- Esteroides
- Anticoagulantes
- Hipoglucemiantes orales
- Antineuríticos
- Insulina
- Anticonvulsivantes
- Diuréticos
- Opiáceos
- Antiadrenérgicos
- Otros
- SABA/LAMA o inhaladores

9. Biomarcadores y parámetros hematológicos

- Vitamina D sérica: Registrar valores en ng/mL para la medición basal y semana 8–12.
- Citometría hemática: Registrar conteos absolutos de neutrófilos y linfocitos (cells/ μ L) y calcular el INL.
- Hemoglobina: Anotar niveles (g/dL) al inicio y entre la semana 8–12.

10. Fragilidad

- Registrar el nivel de fragilidad según la clasificación Rockwood (1 al 9), consignando como:
 - o 0 = No frágil
 - o 1–9 = Grado correspondiente

11. Procedimiento de llenado

- Utilizar exclusivamente información contenida en el expediente clínico electrónico institucional.
- Registrar los datos en formato electrónico o impreso, respetando la codificación del instrumento.
- Todo registro debe estar respaldado por una nota médica, reporte de laboratorio o evolución clínica

ANEXO C. Carta de no inconveniente



Gobierno de México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COSEMO y GUBERNAMENTOS



Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada en Aguascalientes.
Hospital General de Zona No. 3
Coordinación de Educación e Investigación en Salud.

Aguascalientes, Aguascalientes
16.04.2025
Oficio Número: 197

Dr. Carlos Armando Sánchez Navarro
Presidente del CLIES 101
Delegación Aguascalientes.

Presente:
ASUNTO: Carta de no inconveniente

Por este conducto manifiesto que **NO TENGO INCONVENIENTE** para que la **Dra. Georgina Lizeth Villagrana Gutiérrez**, con matrícula 99013010, **investigadora principal** adscrita en la Unidad de Medicina Familiar No. 1 realice el proyecto con nombre:

"Asociación entre la suplementación con vitamina d y el índice neutrófilo-linfocito en adultos mayores con fragilidad: un estudio de cohorte retrospectiva derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes.

El cual es un protocolo de tesis del médico residente Dra. Gabriela Preza Ruiz, con sede al Hospital general de zona Número 3 IMSS Aguascalientes, OOAD Aguascalientes.

En espera del valioso apoyo que usted siempre brinda. Le reitero la seguridad de mi atenta consideración.



Atentamente
Dra. Ana Cecilia Valdivia Martínez
Directora de Hospital General de Zona No. 3

Ax, Prologación Ignacio Zaragoza No. 905, Ejido de Jesús María, Jesús María, Aguascalientes. Tel: (449) 53 37 00. Ext. 41621 www.imssgzb.mx

ANEXO D. Carta de excepción de consentimiento informado



Hospital General de Zona número 1
Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada en Aguascalientes

Fecha: 21/04/2025

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación 1018 del Hospital General de Zona número 1 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación: **“Asociación entre la suplementación de vitamina D y el índice neutrófilo- linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Sexo
- b) Edad
- c) Comorbilidades
- d) Uso de fármacos
- e) Hemoglobina
- f) Linfocitos séricos
- g) Neutrófilos séricos
- h) Vitamina D sérica
- i) Peso
- j) Talla
- k) Estado funcional
- l) Fragilidad

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Asociación entre la suplementación de vitamina D y el índice neutrófilo- linfocito en adultos mayores con fragilidad derechohabientes del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes.”** cuyo propósito es producto la realización de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables

Aciertamente:
 Nombre: Dra. Georgina Lixeth Villagrana Gutiérrez
 Categoría contractual: Médico Familiar 02
 Investigador(a) Responsable

2816-009-025