



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Dirección de Educación e Investigación en Salud  
Hospital General Regional N°1  
“Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”**



**TITULO:**

Mortalidad del adulto mayor con síndrome de fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"

**TESIS**

Para Obtener el Título de

**Especialista en Medicina Interna**

**PRESENTA:**

Dr. Ozzel Emmanuel Briseño Labra

**Tutor:**

Dr. Jorge Escobedo de la Peña  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital General Regional N°1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ARTURO HERNANDEZ PANIAGUA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION Y ETICA.  
DIRECTOR MEDICO DEL HGR N°1 "DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ  
NAVARRO"

---

DRA. CLAUDIA CONTRERAS FRIAS  
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

---

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA  
TUTOR DE TESIS  
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA

---

DRA. EDITH ALEJANDRA HUERTA ROMERO  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA HGR 1

---

DR. OZZEL EMMANUEL BRISEÑO LABRA  
PRESENTA

---

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1**

**"Dr. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"**

INVESTIGADOR 1: OZZEL EMMANUEL BRISEÑO LABRA

Médico Residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna

Matricula: 98378292

Lugar de trabajo: Hospitalización de Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"

Tel: 7717952513

e-mail: [ozzel.brila@gmail.com](mailto:ozzel.brila@gmail.com)

INVESTIGADOR 2: JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

Cargo: jefe de la unidad de investigación en epidemiología clínica, profesor adjunto del curso de especialización en medicina interna

Adscripción: HGR No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro"

Teléfono: (55) 30947353

Email: [jorgeep@unam.mx](mailto:jorgeep@unam.mx)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud 3609 con número de registro 13 CI 09 014 189 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 016 2017061.  
H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR

FECHA **Miércoles, 30 de enero de 2019.**

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA  
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título:

**Mortalidad del adulto mayor con síndrome de fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2019-3609-017

ATENTAMENTE

**FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

En el inicio de mi camino hacia la especialización, mis sueños e ilusiones se veían definidos por éxito laboral y reconocimiento académico. Todos los pasos que tuve que padecer en caminos errados y experiencias poco agradables me llevan a este momento. Una nueva etapa en la que no puedo despreciar ningún momento anterior y me hacen agradecer lo que ahora tengo frente de mí.

Agradezco a las personas que nunca me abandonaron y siempre confiaron en mí. A mi padre Jorge, que nunca dejaste de alentarme y ver por mí, anteponiéndome siempre frente a tus propios problemas, los consejos en los primeros años evitaron que renunciara a mi lucha.

A mi madre Leónides, que me brindaste siempre unas palabras de aliento, pudiendo ver que mi actitud indiferente era un reflejo de mi propia frustración sabiendo responder ante ello con tu cariño.

A ustedes dos gracias por confiar y permitirme luchar por mi cuenta, siempre pendientes de mí.

A mis hermanos Jorge Salvador y Georgelina, siempre contaran conmigo, así como yo con ustedes. Somos hermanos y los amare siempre sin importar los años, peleas o diferencia de opinión. Siempre confiare en ustedes.

A mis maestros y médicos con humanidad, me llevo no solo sus consejos, tomo de ustedes la manera de ver la medicina y aplicarla al ser humano con respeto y amor a la vida y dignidad humana.

Y desde lo más sincero y verdadero de me define como hombre y médico, dedico esto a mi prometida Paulina “conocerme es lo más hermoso que mi especialización medica pudo darme, y volvería al inicio solo para llegar de nuevo a ti”

## ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
1. Resumen	<b>1</b>
2. Marco Teórico	<b>3</b>
3. Justificación	<b>11</b>
4. Planteamiento del Problema	<b>12</b>
5. Pregunta de Investigación	<b>12</b>
6. Objetivos	<b>13</b>
6.1 Objetivo General	<b>13</b>
6.2 Objetivos específicos	<b>13</b>
7. Hipótesis de investigación	<b>13</b>
8. Material y métodos	<b>14</b>
9. Descripción de las Variables	<b>16</b>
10. Análisis Estadístico	<b>18</b>
11. Aspectos Éticos Recursos, Financiamiento y factibilidad	<b>19</b>
12. Cronograma de Actividades	<b>21</b>
13. Resultados	<b>22</b>
14. Discusión	<b>28</b>
15. Conclusiones	<b>31</b>
16. Referencias	<b>32</b>
17. Anexos	<b>37</b>

## 1. RESUMEN

**Antecedente:** La fragilidad es un síndrome caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes a consecuencia del desgaste acumulativo de los sistemas fisiológicos, produciendo efectos adversos para la salud. Por otra parte, la neumonía adquirida es la enfermedad de origen infeccioso que representa mayor riesgo de mortalidad en pacientes mayores de los 65 años de edad. Siendo los procesos infecciosos considerados como factores estresantes para la descompensación del organismo del paciente con síndrome de fragilidad.

**Objetivo:** Comparar la mortalidad en adultos mayores con fragilidad vs sin fragilidad con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"

**Material y métodos:** Estudio transversal, analítico y prospectivo que incluyó pacientes adultos mayores con síndrome de fragilidad hospitalizados con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en el servicio de medicina interna. Se recopilaron datos sociodemográficos y clínicos. El síndrome de fragilidad fue evaluado con la escala FRAIL y el diagnóstico de neumonía fue evaluada por los parámetros clínicos, radiológicos y por la escala CURB-65. Se realizó un análisis descriptivo y bivariado utilizando t de Student, y prueba de Xi cuadrada para encontrar la asociación entre mortalidad y el síndrome de fragilidad, estos resultados fueron procesados con el programa Stata V.15.

**Resultados:** Se encontró que de los pacientes con fragilidad el porcentaje de mortalidad es mayor (67.4%) en comparación con 32.6% de los pacientes sin fragilidad ( $p=0.008$ ). Por sexo el porcentaje de fragilidad y neumonía fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres (70.3% vs 29.7%), encontrando diferencias significativas ( $p=0.027$ ). El porcentaje de diabetes fue mayor en el grupo de fragilidad en comparación con los pacientes sin fragilidad (46.9% vs 44.1%), no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.755$ ). Por otra parte en el modelo de regresión logística se encontró que los adultos mayores con fragilidad y neumonía tienen  $RM= 3.35$  veces la probabilidad de morir en



comparación con los adultos mayores sin fragilidad y neumonía encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.025$ ).

**Conclusiones:** Se encontró una asociación entre la presencia de fragilidad y neumonía con la mortalidad (RM= 3.35), el porcentaje de fragilidad y neumonía fue mayor en mujeres en comparación con hombres.

**Palabras claves:** adulto mayor, fragilidad, neumonía, escala FRAIL, mortalidad.

## 2. MARCO TEORICO

Los avances tecnológicos, económicos, laborales y científicos han llevado a países de desarrollados y en vías de desarrollo a una transición demográfica y epidemiológica asociada al aumento en la esperanza de vida, resultando en el envejecimiento poblacional, en países desarrollados se pronostica una esperanza de vida de 73.6 años durante el periodo de 2020-2025.<sup>1,2</sup> En México, nuestra población de adultos mayores tendrá un aumento de hasta 26 millones, esto calculado del año 2005 al 2050, presentándose el mayor porcentaje de este aumento a partir del 2020 (un aproximado de hasta el 75%), representando la población de 60 años o más para el año 2030 uno de cada seis habitantes (17.1%) y en para el 2050 será uno de cada cuatro (27.7%).<sup>3</sup> Se proyecta que los adultos de América Latina será la población más grande de minorías en Estados Unidos de América para el año 2050, que comprende aproximadamente el 18% de la población mayor o igual a 65 años.<sup>4</sup> Consientes de las tendencias mundiales, nacionales y el propio comportamiento en la esperanza de vida de la población mexicana en países extranjeros desarrollados, así como, las pirámides poblacionales pronosticadas en 32 años ponen a los adultos mayores como la clase poblacional de mayor crecimiento para el año 2050. Con una población en incremento y asociada a los cambios en el organismo humano propias del envejecimiento, factores ambientales y socioculturales, se tienen como resultado a una población con características que la difieren del resto, llevando a modificaciones en las áreas dedicadas a la salud pública y de asistencia social.<sup>1</sup>

Considerar a la población de adultos mayores como una carga en el crecimiento social, económico y científico, es un mito que debe desaparecer en la sociedad actual. En esta investigación se estudia una condición que hace al adulto mayor vulnerable, aquel que por causas multifactoriales el proceso de envejecimiento fue llevado del punto considerado normal a un envejecimiento patológico, siendo esta nueva condición la verdadera causante de resultados desfavorables a nivel de asistencia social y de salud pública.

## **Síndrome de Fragilidad**

El síndrome de fragilidad (SF) ha presentado modificaciones en su definición desde su primera mención hasta la actualidad, que lo llevaron a ser manejada con el concepto de fenotipo clínico hasta la distinción en el propio síndrome, que ahora conceptualizamos en la fragilidad física.<sup>1</sup>

La fragilidad se define como un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por la disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica reducida que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar, ante un evento de estrés, una mayor dependencia y/o muerte.<sup>1,5</sup>

## **Epidemiología**

La prevalencia e incidencia mundial es variable, siendo de las principales causas de esto, la falta de diagnóstico en la población de adultos mayores o falta de registro de los casos, así como las propias características ambientales, socioculturales y demográficas de cada país, llegando en algún tiempo a considerarse que la fragilidad se encontraba presente en aproximadamente el 5% de la población de 60 años o más.<sup>6</sup> Una revisión sistemática reciente que incorpora 31 estudios de fragilidad en personas con edad de 65 años o más encontró una prevalencia de 4% a 17% (promedio 9.9%) de fragilidad física, con una mayor prevalencia cuando también se incluyó fragilidad psicosocial, mostrando que las mujeres tenían casi el doble de probabilidades que los hombres (9.6% y 5.2% respectivamente) de ser frágiles.<sup>7</sup> En América latina su prevalencia oscila entre un 30 y 48% en las mujeres y de un 21 a 35% en los hombres, en nuestro país “México” la prevalencia se estima en un 39%, siendo mayor su frecuencia en mujeres que en hombres (45% y 30% respectivamente).<sup>8</sup>

## **Diagnóstico**

Las estrategias para el diagnóstico de fragilidad varían, y se han propuesto diversos métodos de escrutinio para su identificación oportuna, de los cuales cuatro métodos son los de mayor utilidad en la predicción de deterioro funcional y mortalidad. De los cuales la escala FRAIL (escala de fragilidad de la Academia

Internacional de Nutrición y Envejecimiento) basada en entrevista y clínica, es la que se presenta con un mejor balance entre la identificación oportuna, predicción de nueva discapacidad a los tres años, mortalidad y accesibilidad en para la práctica clínica. La ventaja que presenta es su inclusión de elementos de comorbilidad.<sup>9</sup> El FRAIL cumple con los criterios de una escala que permitiría realizar una prueba de diagnóstico de fragilidad con éxito, es clínicamente sensata ya que es fácil de usar y útil ya que asigna áreas de tratamiento potencial, y puede ser ampliamente aceptable para una audiencia de médicos generales (es breve, está basado en entrevistas, es fácil de administrar, puntuar e interpretar, incluye una medida de comorbilidad y ha demostrado validez).<sup>10-13</sup>.

### **Prevención y tratamiento**

Para la toma de decisiones en medidas de prevención y tratamiento se identifican factores que se pueden modificar, ya que la acumulación de sus efectos relacionados al envejecimiento, disminución de la actividad física, nutrición inadecuada, enfermedades y fármacos, lo convierten en una entidad progresiva.<sup>14</sup> Se basa el tratamiento en cuatro puntos, 1) La integración de la familia al apoyo del tratamiento es básico, 2) la evaluación de la capacidad de ingerir cantidades suficientes de alimento (considerada inversamente proporcional al grado de fragilidad), así como la eliminar restricciones nutricionales para ofrecer una selección más amplia de alimentos, 3) ejercicios en periodos cortos (caminata, nadar, bicicleta) consideración de métodos seguros y efectivos, esencial para mejorar la fuerza, la masa muscular y adaptación neuromuscular, siempre debiendo ser individualizada (valoración de comorbilidades) y de bajo estrés ortopédico, siendo divididos en ejercicios de calentamiento, coordinación y balance, de fuerza y resistencia. 4) tratamiento farmacológico, siendo la mejor evidencia para la práctica clínica el evitar la polifarmacia y el complemento de micronutrientes principalmente la vitamina D (sugiriendo la confirmación de la deficiencia con niveles séricos). Otras medidas de tratamiento farmacológico no han demostrado de forma consistente en fragilidad y los riesgos superan los beneficios en su administración.<sup>15-20</sup>

## **Pronostico**

Con la identificación de los pacientes con síndrome de fragilidad el riesgo de mortalidad se incrementa hasta 38% y el de discapacidad física hasta 52% a siete años.<sup>21</sup> Incremento de 1.2 a 2.5 en el riesgo de caídas, disminución de la movilidad, afeción en las actividades de la vida diaria, institucionalización y muerte tanto cardiovascular como por cualquier otra causa.<sup>22</sup>

## **Neumonía adquirida en la comunidad**

La neumonía adquirida en comunidad (NAC) es la infección de evolución aguda o subaguda que compromete el parénquima pulmonar ocasionada por la invasión de gran variedad de microorganismos adquiridos fuera del ambiente hospitalario y que determinan la inflamación del parénquima pulmonar y de los espacios alveolares.<sup>23</sup> La Norma Oficial Mexicana NOM-024-SSA2-1994 define: Infección aguda de las vías respiratorias como enfermedad infecciosa causada por microorganismos, que afecta al aparato respiratorio durante un período menor de 15 días, siendo considerada la neumonía una afectación por debajo de las cuerdas vocales.<sup>24</sup>

## **Epidemiología**

Está entre las diez causas más frecuentes de muerte en todos los grupos de edad en Estados Unidos situándose como la séptima y es la etiología independiente de mortalidad asociada a infecciones más habitual.<sup>25</sup> La incidencia de casos al año en países desarrollados varía de cinco a 11 por 1,000 adultos, similares a las reportadas en nuestro país. La incidencia varía con la edad, reportando del 6% en pacientes menores de 40 años y 11% en mayores de 60 años (hasta 34 casos por cada 1,000 habitantes al año), mientras la mortalidad varía de 11% en pacientes de 40 a 60 años y 65% en pacientes mayores de 65 años, presentando mayor requerimiento de hospitalización los pacientes mayores de 60 años de edad.<sup>26-28</sup>

## Fisiopatología

El pulmón está expuesto constantemente a una mezcla de gases, partículas y microorganismos en el aire inspirado. Las vías respiratorias bajas se han considerado tradicionalmente estériles, en estudios recientes mediante técnicas no dependientes del cultivo se ha demostrado la presencia de una microflora similar en las vías respiratorias altas y bajas de las personas sanas, aunque la concentración de microorganismos es menor en el pulmón.<sup>29</sup> El desarrollo de una infección pulmonar aguda indica un defecto en las defensas del huésped, una exposición a un microorganismo particularmente virulento o una inoculación extremadamente intensa, en las últimas dos condiciones expuestas se relacionan con mayor frecuencia a eventos dentro de un nosocomio o brotes virológicos de alto impacto (ej. virus de influenza), y el primero con NAC, entre los agentes etiológicos más frecuentes el *Streptococo pneumoniae* sigue siendo el germen más frecuentemente aislado en casos de NAC en la población general (21%-39%, se anexan agentes etiológicos en la tabla 3). El sistema de defensa pulmonar se encuentra constituido por la inmunidad innata y adaptativa, que se conforman en barreras anatómicas y mecánicas, la inmunidad humoral, la inmunidad mediada por células y por la actividad de los fagocitos.<sup>30, 31</sup>

Los cambios relacionados con la edad sobre la estructura o la función de los sistemas respiratorio e inmunológico, explican las variantes de incidencia en los grupos de edades, identificando factores mecánicos, nutricionales e inmunológicos, entre los mecánicos se encuentra la elasticidad pulmonar y la fuerza de los músculos respiratorios son menores, la capacidad residual funcional disminuye y aumenta el atrapamiento aéreo. Además, por deficiencia en la depuración mucociliar, se producen cambios en la naturaleza y la distribución de las secreciones y en el reflejo de la tos. Factores inmunológicos divididos entre los congénitos, adquiridos y relacionados al envejecimiento. En este último se explica por un estado de desregulación de la función inmunitaria relacionada con el envejecimiento, encontrando en la inmunidad humoral una reducción en la producción de ciertas inmunoglobulinas (IgM, IgE e IgD), aunque la inmunidad celular sí parece estar claramente alterada, tanto cualitativa como

cuantitativamente, en el anciano con una disminución de los linfocitos T y del subgrupo CD4 y un incremento de la relación CD4/CD8. También se ha descrito una disminución evidente de la reacción de hipersensibilidad retardada (alteración cualitativa de la respuesta T).<sup>32, 33</sup>

## **Prevención**

La vacunación contra la influenza previene la neumonía, hospitalización y muerte. En adultos mayores de 65 años, la vacuna se asoció con la reducción en el riesgo de hospitalización por neumonía o influenza (29-32%) y reducción en el riesgo de muerte por todas las causas (48-50%). La vacuna contra neumococo presenta una efectividad global en mayores de 65 años es del 44 al 75%. Los factores de riesgo para NAC, relacionados con la población son: edad mayor de 65 años, tabaquismo, alcoholismo, comorbilidad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, Diabetes mellitus tipo 2 e Insuficiencia cardiaca), inmunosupresión y tratamiento con esteroides.<sup>34</sup>

## **Diagnóstico y clasificación de gravedad**

El en contexto de la NAC encontramos que su diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas, apoyo en estudios de imagen radiográfica y el aislamiento del agente infeccioso causante. 1) entre las manifestaciones clínicas se presenta con mayor frecuencia la tos (considerado requisito indispensable para un diagnóstico de NAC), generación de esputo mucopurulento, disnea, dolor torácico, fiebre, diaforesis, cefalea, astenia, mialgias. Que se complementa con datos en la exploración, con variantes de síndromes pleuropumonares. 2) Radiografía de tórax en todo paciente con sospecha de neumonía se encuentra indicado, con variantes en las características dependientes de agentes etiológicos, tiempo de evolución y gravedad. 3) aislamiento del agente infeccioso, siendo la tinción Gram y el cultivo de las muestras de esputo siguen siendo pruebas valiosas, considerando la toma de hemocultivos en casos especiales de pacientes inmunocomprometidos, neumonía intrahospitalaria o NAC graves. Actualmente se están estudiando diversos biomarcadores, procalcitonina y proteína C reactiva, como análisis de discriminación para definir, entre estudios invasivos que

muestran valides como la fibrobroncoscopía para la toma de muestra de cultivo, biopsia pulmonar y en el caso de derrame, el análisis del líquido de derrame pleural.<sup>35-37</sup>

Existen dos escalas de puntuación de gravedad que muestran efectividad en la distinción de pacientes que requieren hospitalización por el pronóstico asociado a mayor evento de mortalidad. Entre ellas se encuentra la PSI y CURB-65 (escala anexada en tabla 4) estas valoran la necesidad de ingreso hospitalario en pacientes inmunocompetente con NAC.<sup>36</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento de NAC se deberá iniciar desde el momento que se considere probable su diagnóstico. Los antibióticos principalmente empleados en el manejo son macrólidos avanzados, fluoroquinolonas respiratorias y  $\beta$ -lactámicos. En casos seleccionados se debe dar cobertura contra *S. aureus* y anaerobios gramnegativos más al asociarse a causas hospitalarias (ver tabla 5 anexada).<sup>36-37</sup>

El proceso de envejecimiento es un evento progresivo. Su proceso está influenciado por factores genéticos y ambientales que pueden conducir a un envejecimiento exitoso (considerado normal) o envejecimiento patológico (que incluye al SF). Las personas con envejecimiento patológico tendrían un mayor riesgo de volverse frágiles.<sup>1</sup>

La NAC es la principal causa de muerte de origen infeccioso en adultos mayores, el cual ha llevado a mejorar los algoritmos diagnósticos y de tratamiento en este grupo poblacional, aumentando el porcentaje de éxito del tratamiento. Pero cierto deterioro de funcional se sigue presentando, La presentación clínica de la neumonía en los ancianos (sobre todo en los >80 años) puede ser más sutil que en las poblaciones jóvenes, con un desarrollo más gradual de los síntomas, la fiebre y los signos clásicos de la neumonía.<sup>38</sup> En los mayores de 60 años la neumonía es un factor pronóstico de aumento de la mortalidad después de que el episodio específico se haya resuelto y durante varios años después.<sup>39</sup> El diagnóstico etiológico específico se establece con menos frecuencia en los



ancianos, y aproximadamente el 20-50% de los pacientes presenta un microorganismo etiológico definido. Las etiologías han variado en distintas series en función de los medios de diagnóstico, de la población de pacientes estudiada (enfermos ambulatorios frente a ancianos ingresados en residencias) y la localización geográfica. En general, la causa de NAC en la población anciana sigue la tendencia general de la infección en las poblaciones más jóvenes. *S. pneumoniae* continúa siendo el microorganismo predominante y es responsable del 20-60% de los casos y cada vez es más frecuente la neumonía por aspiración. *Haemophilus influenzae*, por lo general una cepa no tipificable, suele ser el segundo microorganismo más común, con responsabilidad en el 5-10% aproximadamente. Los virus también pueden desempeñar un papel importante como causa de neumonía en las poblaciones de ancianos, aunque históricamente se ha subestimado su relevancia por la dificultad de su cultivo y la relativa insensibilidad de las pruebas serológicas.<sup>40, 41</sup>

En el paciente adulto mayor los síntomas no se asocian a la clínica habitual, prevaleciendo síntomas extrapulmonares que pueden ser las características principales. Los síntomas iniciales en los ancianos con neumonía pueden consistir en alteraciones del estado funcional, debilidad, cambios sutiles del estado mental y anorexia o dolor abdominal. Asociándose además en mayores complicaciones intrahospitalarias, bacteriemia y mortalidad.<sup>41</sup>

Las características especiales de esta entidad en la población de adultos mayores han requerido establecer la identificación de síndromes geriátricos como predictores de mortalidad en asociación con la NAC lo que justifica medidas preventivas.<sup>42</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los avances en fragilidad se están produciendo en varias áreas desde la epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico y en menor medida en el tratamiento. El síndrome de fragilidad se conceptualiza como un estado de vulnerabilidad que espera un evento estresante para desencadenar una descompensación en el organismo.

Actualmente no se ha planteado al síndrome de fragilidad como un factor de riesgo para adquirir Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC) grave, por su estado de compromiso en el sistema inmune y del organismo en general, pero posiblemente la NAC sea posteriormente un factor de estrés o descompensador. Por lo que sería importante considerar al síndrome de fragilidad como factor de riesgo para la NAC ya que la NAC es la causa más frecuente de mortalidad de origen infecciosa en adultos mayores.

Por otra parte, sería importante la sensibilización del personal de salud para incrementar el interés en el diagnóstico oportuno en pacientes ambulatorios que acudan a la consulta externa así como en el paciente hospitalizado y además poder optimizar el abordaje y tratamiento.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo con el Informe Mundial sobre Envejecimiento y la Salud de la OMS los cambios en la mortalidad a nivel mundial se reflejan en una mayor sobrevivencia, la cual aumentará al pasar de los 65 años en 2000-2005 a 74 años en 2045-2050. Actualmente, la esperanza de vida de las mujeres (67.6) es superior en alrededor de cinco años a las que registran los hombres (63.3). En México de acuerdo con el Instituto Nacional de Geriatria en 2016, la población de 60 años y más fue mayor que la población menor de cinco años y para 2050 el número de personas mayores superará al grupo de jóvenes (< 15 años).

Por otra parte, el aumento en la esperanza de vida, la disminución de la tasa de natalidad y el cambio de la pirámide poblacional en nuestro país trae como consecuencia un aumento en las enfermedades crónico-degenerativas y síndromes geriátricos como es el síndrome de fragilidad.

En el síndrome de fragilidad una descompensación causada por un evento estresante como es la neumonía lleva a los pacientes a presentar un mal pronóstico y como consecuencia aumenta el riesgo de una discapacidad al final de un cuadro agudo o hasta en la mortalidad, por lo cual es importante realizar un buen diagnóstico al momento que el paciente ingresa a hospitalización.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la mortalidad que presentan los adultos mayores con fragilidad vs sin fragilidad ingresados a hospitalización con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"?

## **6. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

### **6.1 General**

- Comparar la mortalidad en adultos mayores con fragilidad vs sin fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"

### **6.2 Específicos**

- Identificar la frecuencia de las variables sociodemográficas por grupos de pacientes sin y con fragilidad.
- Identificar comorbilidades asociadas a la mortalidad del adulto mayor con y sin fragilidad y neumonía.
- Promover en la sociedad médica la importancia en la identificación oportuna del síndrome de fragilidad y la importancia de su manejo para prevenir la presentación de neumonía adquirida en la comunidad.

## **7. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La mortalidad en el ingreso hospitalario por neumonía adquirida en la comunidad aumentará en los adultos mayores con síndrome de fragilidad en comparación con los adultos mayores sin fragilidad.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Estudio de seguimiento, observacional, analítico y prospectivo.

**Población de estudio:** pacientes adultos mayores con y sin fragilidad hospitalizados con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en el servicio de medicina interna.

**Lugar:** Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Tiempo de estudio:** 3 meses

**Fecha del estudio:** noviembre de 2018 a julio de 2019.

**Tipo de muestreo:** No probabilístico por conveniencia

### Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra fue calculado mediante la fórmula de una proporción considerando un poder estadístico del 80%, un nivel de seguridad del 95%, un margen de error del 10.0% y un nivel de significancia de 0.05 (dos colas) suponiendo varianzas desiguales con una prevalencia de fragilidad del 25.0% reportada en México en estudios previos.

$$n = \frac{z^2_{\alpha/2} pq}{d^2}$$

Dónde:

- d es el radio máximo deseado para el intervalo
- $z_{\alpha/2}$  tiene el significado habitual
- $q = (1 - p)$
- p=valor de referencia (prevalencia estimada)

$$n = \frac{(0.5)^2 (0.95) (25)(1 - 25)}{(0.5)^2} = 111 + 10 \% \text{ perdidas} = \mathbf{122 \text{ pacientes}}$$

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 60 años de edad
- Pacientes de sexo masculino o femenino
- Pacientes con y sin fragilidad
- Pacientes al ingreso a hospitalización con diagnóstico de NAC.
- Pacientes que acepten participar en el estudio por medio del consentimiento informado

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con síndrome de fragilidad pero con un diagnóstico clínico diferente
- Pacientes que no tengan completa exploración física o cuestionarios completos

### **Criterios de Eliminación**

- Pacientes que retiren su consentimiento informado de pertenecer al estudio

## 9. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Conjunto de características que definen características biológicas de cada individuo.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre / mujer
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa continua	Años
Estado civil	Clase o condición de una persona en el orden social.	Cualitativa nominal	Soltero Casado Unión libre Viudo Divorciado
Escolaridad	Ultimo grado de estudios al momento de la entrevista	Cualitativa ordinal	Sin educación Primaria Secundaria Preparatoria Universidad
Ocupación	Al trabajo asalariado al servicio de un empleador.	Cualitativa nominal	Desempleado Hogar Comerciante Empleado Profesional
Diabetes mellitus	Toda persona con diagnóstico previo a su ingreso a hospitalización y uso de terapia con hipoglucemiantes orales o insulina.	Cualitativa nominal dicotómica	Hemoglobina glicosilada mayor a 7% y/o glucosa preprandial mayor de 130 mg/dl
Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial.	Cualitativa nominal dicotómica	$\geq 140/90$ mmHg $< 140/90$ mmHg
Fragilidad	Evaluado por la escala de FRAIL.	Cualitativa ordinal	Prefágil Frágil
Neumonía adquirida en la comunidad	Evaluada por los parámetros clínicos, radiológicos y por la escala CURB-65	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia
Índice de Masa Corporal (IMC)	Es una razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Cualitativa ordinal	Normal Sobrepeso Obesidad
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Enfermedad inflamatoria de componente pulmonar, se caracteriza por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible y es usualmente progresiva.	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia

Cardiopatía isquémica	Antecedente de síndrome coronario agudo (SICA con o sin elevación del segmento ST), angina inestable o estable.	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia
Enfermedad renal crónica	Disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtrado glomerular menor a 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC, durante más de tres meses.	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia
Evento vascular cerebral	Cualquier enfermedad del encéfalo, focal o difusa, transitoria o permanente provocada por una alteración de la circulación cerebral.	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia
Dislipidemia	Alteración en el metabolismo de los lípidos, ya sea hipercolesterolemia (colesterol mayor a 200 mg/dL) o hipertrigliceridemia (triglicérido mayor de 150 mg/dL).	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia Presencia
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>			
Mortalidad	Número de personas que fallecen en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No



## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos se presentaron usando promedios y desviaciones estándar (SD) para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Se realizó un análisis bivariado usando pruebas no paramétricas (Chi cuadrada de Pearson) para evaluar la asociación entre las variables incluidas en el estudio (sexo, grupos de edad, escolaridad, ocupación, diabetes, hipertensión, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, evento vascular, dislipidemia e IMC) por grupo de estudio (adultos mayores con fragilidad y neumonía vs adultos mayores sin fragilidad y neumonía). Además, se realizó un modelo de regresión logística para observar si la fragilidad es un factor de riesgo para mortalidad controlando por variables confusoras. Todo el análisis estadístico se realizó con un nivel de significancia de  $p < 0.05$  y se utilizó el programa Stata V.15 para el procesamiento de la información.

## 11.ASPECTOS ÉTICOS

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I, artículo 17.

**ARTÍCULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I.- Investigación sin riesgo
- II. Investigación con riesgo mínimo
- III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Por lo que está presente investigación fue:

**I.- Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Además, se contó con la aprobación del comité de ética e investigación del hospital.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

El hospital cuenta con toda la infraestructura necesaria para realizar el proyecto de investigación.

Recursos humanos: Investigador, asesores y pacientes incluidos en el protocolo

### **Recursos físicos:**

- Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”
- Laboratorio del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
- Esfigmomanómetro y estetoscopio
- Papelería (hojas, folders y lápices)
- Hojas de consentimiento informado.
- Hojas de la recolección de datos.
- Computadora personal para la captura de datos

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

No aplica para esta investigación

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mortalidad del adulto mayor con fragilidad versus sin fragilidad con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"

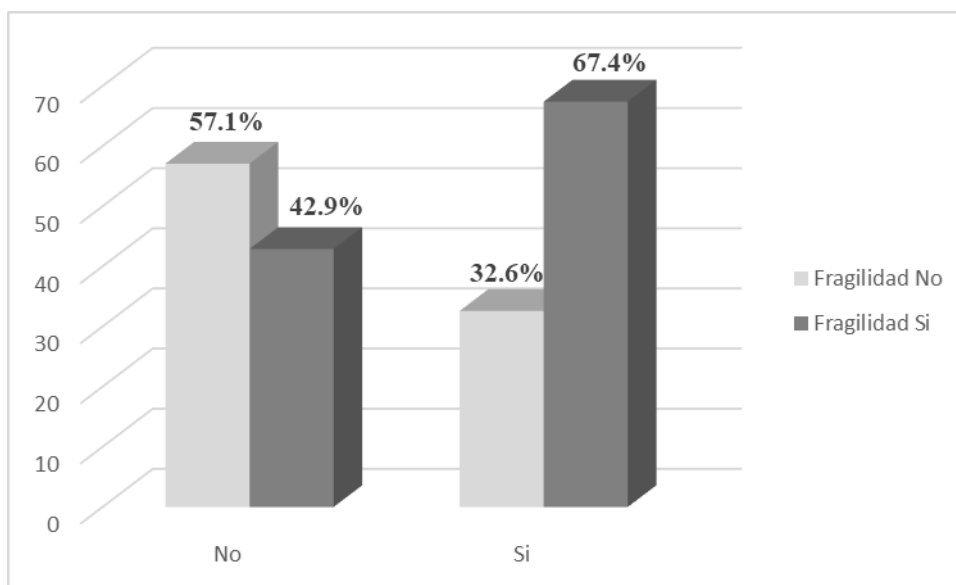
Actividades	Noviembre 2018	Diciembre 2017	Enero - Octubre 2018	Noviembre_Diciembre 2018	Enero 2019
Elaboración del protocolo	■				
Capacitación y estandarización	■				
Prueba piloto		■			
Reclutamiento de pacientes		■	■		
Bases de datos: captura			■		
Análisis de los datos				■	
Redacción de tesis					■

### 13.RESULTADOS

#### *Descripción de la población de estudio*

En el presente estudio se incluyó un total de 123 pacientes, 52.0% (64) con fragilidad y 48.0% (59) sin fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía con un promedio de edad de 78.7 ( $\pm 9.5$ ). Por grupos de edad la distribución fue la siguiente: 19.5% (24) de 60 a 69 años, 29.3% (36) entre 70 a 79 años, 35.8% (44) entre 80 a 89 años y 15.5% (19) mayor o igual a 90 años. Por otra parte, en la Gráfica 1 se presenta la prevalencia de mortalidad de los pacientes con fragilidad vs sin fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía y se puede observar que de los pacientes con fragilidad el porcentaje de mortalidad es mayor (67.4%) en comparación con 32.6% de los pacientes sin fragilidad ( $p=0.008$ ).

**Gráfica 1.** Distribución porcentual de la mortalidad de los pacientes con fragilidad vs sin fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía



**Tabla 1.** Comparación de las variables sociodemográficas por grupo de pacientes sin fragilidad vs pacientes con fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía.

<b>Variables</b>	<b>Sin fragilidad y con neumonía n=59</b>	<b>Con fragilidad y con neumonía n=64</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad (años) prom. (D.E)*</b>	72.4 (7.8)	84.6 (6.8)	0.001
<b>Grupos de edad n (%)†</b>			
<b>60-69 años</b>	24 (40.7)	0 (0.0)	0.001
<b>70-79 años</b>	22 (37.3)	14 (21.9)	
<b>80 o más años</b>	13 (22.0)	50 (78.1)	
<b>Sexo n (%)†</b>			
<b>Hombres</b>	29 (49.2)	19 (29.7)	0.027
<b>Mujeres</b>	30 (50.8)	45 (70.3)	
<b>Estado civil n (%)†</b>			
<b>Soltero</b>	0 (0.0)	1 (1.6)	0.001
<b>Casado/unión libre</b>	44 (74.6)	26 (40.6)	
<b>Viudo</b>	15 (25.4)	37 (57.8)	
<b>Escolaridad n (%)†</b>			
<b>Primaria</b>	15 (25.4)	35 (54.7)	0.001
<b>Secundaria</b>	12 (20.3)	14 (21.9)	
<b>Preparatoria</b>	15 (25.4)	11 (17.2)	
<b>Licenciatura</b>	17 (28.8)	4 (6.3)	
<b>Ocupación n (%)†</b>			
<b>Hogar</b>	19 (32.2)	37 (57.8)	0.001
<b>Comerciante</b>	17 (28.8)	15 (23.4)	
<b>Pensionado</b>	11 (18.6)	6 (9.4)	
<b>Campesino</b>	2 (3.4)	6 (9.4)	
<b>Profesionista</b>	10 (17.0)	0 (0.0)	

\*Se utilizó una prueba de t de Student para la diferencia de medias.

† Para la diferencia de proporciones se utilizó la prueba de Xi cuadrada.

En la Tabla 1 se presentan las variables sociodemográficas por grupo de pacientes sin fragilidad vs pacientes con fragilidad, podemos observar que el promedio de edad es mayor en el grupo de fragilidad (84.6 vs 72.4) encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). Por grupos de edad los porcentajes fueron más altos para las personas de los grupos de 80 años y más, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ).

Por sexo el porcentaje de pacientes con fragilidad y neumonía fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres (70.3% vs 29.7%) encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.027$ ). Por escolaridad las personas con fragilidad y neumonía tienen un alto porcentaje de primaria y menor licenciatura (54.7% vs 6.3%) en comparación con el grupo sin fragilidad y con neumonía encontrando diferencias significativas ( $p=0.001$ ). Por último, el porcentaje de personas que se dedican al hogar fue mayor en los pacientes con fragilidad en comparación con los pacientes sin fragilidad (57.8% vs 32.2%) encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ).

**Tabla 2.** Comparación de las variables clínicas por grupo de pacientes sin fragilidad vs pacientes con fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía.

<b>Variab</b> les	<b>Sin fragilidad y con neumonía n=59</b>	<b>Con fragilidad y con neumonía n=64</b>	<b>Valor p</b>
<b>Diabetes n (%)†</b>			
<b>No</b>	33 (55.9)	34 (53.1)	0.755
<b>Si</b>	26 (44.1)	30 (46.9)	
<b>Hipertensión n (%)†</b>			
<b>No</b>	18 (30.5)	22 (34.4)	0.647
<b>Si</b>	41 (69.5)	42 (65.6)	
<b>EPOC n (%)†</b>			
<b>No</b>	32 (54.2)	32 (50.0)	0.638
<b>Si</b>	27 (45.8)	32 (50.0)	
<b>Cardiopatía isquémica n (%)†</b>			
<b>No</b>	51 (86.4)	52 (81.3)	0.436
<b>Si</b>	8 (13.6)	12 (18.7)	
<b>Enfermedad renal crónica n (%)†</b>			
<b>No</b>	42 (71.2)	52 (81.3)	0.189
<b>Si</b>	17 (28.8)	12 (18.7)	
<b>Evento vascular n (%)†</b>			
<b>No</b>	54 (91.5)	51 (79.7)	0.063
<b>Si</b>	5 (8.5)	13 (20.3)	
<b>Dislipidemia n (%)†</b>			
<b>No</b>	49 (83.1)	58 (90.6)	0.212
<b>Si</b>	10 (16.9)	6 (9.4)	
<b>Índice de Masa Corporal (IMC) n (%)†</b>			
<b>Normal</b>	1 (1.7)	2 (3.1)	0.344
<b>Sobrepeso</b>	56 (94.9)	56 (87.5)	
<b>Obesidad</b>	2 (3.4)	6 (9.4)	

† Para la diferencia de proporciones se utilizó la prueba de Xi cuadrada.

En la Tabla 2 se presenta la comparación de las variables clínicas por grupo de pacientes sin fragilidad vs pacientes con fragilidad y se puede observar que el porcentaje de diabetes fue similar en ambos grupos (46.9% vs 44.1%) respectivamente, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0755$ ). Asimismo, el porcentaje de hipertensión arterial fue menor en el



grupo de fragilidad en comparación con el grupo sin fragilidad (65.6% vs 69.5%). El porcentaje de EPOC fue mayor en el grupo de pacientes con fragilidad en comparación con el grupo de pacientes sin fragilidad (50.0% vs 45.8%) no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.638$ ). El porcentaje de cardiopatía isquémica fue mayor en el grupo de pacientes con fragilidad en comparación con el grupo de pacientes sin fragilidad (18.7% vs 13.6%) no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.436$ ).

Asimismo, el porcentaje de dislipidemia fue menor en las personas que padecen fragilidad en comparación con las personas sin fragilidad (9.4% vs 16.9%), no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.212$ ). Y por último en el IMC se encontró que 9.4% de las personas que tienen fragilidad tienen obesidad en comparación con 3.4% de los pacientes que no tienen fragilidad, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.344$ ).

**Tabla 3.** Modelo de regresión logística para observar la asociación entre fragilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
Sexo	1.29	0.58-2.88	0.526
Edad	0.98	0.92-1.03	0.505
Diabetes	1.19	0.54-2.64	0.651
Hipertensión	0.73	0.32-1.65	0.453
Enfermedad renal crónica	1.24	0.48-3.20	0.642
Fragilidad	3.35	1.16-9.65	<b>0.025*</b>

En la Tabla 3 se presenta el modelo de regresión logística para observar la asociación entre la fragilidad y la mortalidad en pacientes con neumonía y se puede observar que los adultos mayores con fragilidad y neumonía tienen 3.35 veces la probabilidad de morir en comparación con los adultos mayores sin fragilidad y neumonía encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.025$ ). Las variables sexo, edad, diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica no fueron asociadas en el modelo de regresión.

## 14.DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una asociación entre la presencia de fragilidad y neumonía y la mortalidad por lo que los adultos mayores con fragilidad y neumonía tienen 3.35 veces la probabilidad de morir en comparación con los adultos mayores sin fragilidad y neumonía ( $p=0.025$ ). A pesar de los avances en el diagnóstico, la terapia antimicrobiana y las modalidades de atención de apoyo, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes que requieren hospitalización. Los pacientes adultos mayores con mal estado funcional se caracterizan por un mayor riesgo de desarrollar una NAC grave, debido a la presencia frecuente de enfermedades respiratorias y cardíacas subyacentes, alteración del estado mental e inmunosupresión. Los pacientes mayores frágiles tienen una alta frecuencia de neumonía por aspiración y neumonía debido a bacilos gramnegativos y otros patógenos resistentes a múltiples fármacos.<sup>42</sup>

Un estudio de cohorte basado en la población de adultos mayores realizado por Jackson *et al.*, encontró tasas de incidencia de NAC en 18.2 casos por 1000 personas en el grupo de 65 a 69 años y 52.3 casos por 1000 personas en personas de al menos 85 años,<sup>43</sup> a pesar que todos los pacientes fueron incluidos en el presente estudio fueron diagnosticados con NAC, el grupo de edad con mayor mortalidad fue mayor a 80 años, por lo que las personas con edad más avanzada son más susceptibles a la NAC.

Varios cambios fisiológicos en adultos mayores han sido relacionados como factores de riesgo para la NAC como son: cambios en la fisiología pulmonar básica como resultado del envejecimiento incluyen disminución del retroceso elástico, aumento del atrapamiento de aire (enfisema senil), disminución del cumplimiento de la pared torácica y disminución de la fuerza muscular respiratoria.<sup>44 45</sup>

Por otra parte, una explicación ampliamente aceptada para el aumento de la incidencia y mortalidad por NAC en este grupo de edad se encuentra relacionada con la presencia de múltiples comorbilidades. Kothe *et al.*, demostraron que las enfermedades como la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad hepática crónica eran factores de riesgo independientes para el aumento de la mortalidad.<sup>46</sup> En el presente estudio se encontró un elevado porcentaje en enfermedades como diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, evento vascular y bajo peso en el grupo de mortalidad a pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, las mujeres tuvieron mayor mortalidad en comparación con los hombres y el tener bajo nivel educativo tuvo mayores porcentajes en mortalidad en comparación con las personas vivas.

En un estudio en México se encontró que la fragilidad se encuentra asociada a mayor edad, sexo femenino, peor autopercepción de salud, más síntomas depresivos, menor puntuación en cognición, mayor número de ayudas en actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, peor calidad de visión y audición, mayor número de enfermedades crónicas y menor frecuencia de consumo de alcohol.<sup>50</sup> En el presente estudio las edad, ser mujer fueron asociadas a fragilidad y neumonía.

Díaz de León González E *et al.*, encontró una asociación entre prefragilidad y fragilidad con un incremento en el riesgo de muerte. Dicha asociación permaneció incluso después de ajustarse para variables confusoras como edad, sexo, número de enfermedades crónicas, autopercepción de salud, puntuación en cognición, número de actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria para las que requiere ayuda, puntuación en escala de depresión, tabaquismo, consumo de alcohol y antecedente de caídas.<sup>50</sup> Estos resultados concuerdan con lo encontrado en el presente estudio.

Cabe destacar que una posible explicación a esto sea que la fragilidad podría ser un marcador de otro trastorno subyacente o estar asociada con factores sociales o ambientales que podrían incrementar el riesgo de mortalidad.

Actualmente se dispone de la vacuna contra el virus de la influenza y *S. pneumoniae*. La importancia de *S. pneumoniae* en NAC es importante ya que la vacuna contra la infección por influenza tiene una importante repercusión en la incidencia y mortalidad por NAC. Por otra parte, aunque la vacunación es el pilar de la terapia preventiva en pacientes de edad avanzada, existe una subutilización considerable de la vacunación contra el neumococo y la influenza en esta población vulnerable. Algunos estudios han concluido que la eficacia de la vacunación puede reducirse entre las personas de edad avanzada.<sup>47</sup>

Un estudio realizado en México sobre la cobertura nacional de vacunación contra influenza y neumococo en el adulto mayor de 60 años demostró que el porcentaje de cobertura fue de 56.5% para influenza y 44.3% para neumococo, aunque estos resultados representan un avance significativo, es necesario implementar políticas de salud y estrategias para incrementar la cobertura de vacunación en este grupo de edad.<sup>48</sup> Asimismo está demostrado el impacto de la vacuna contra influenza sobre la reducción en la mortalidad por neumonía e influenza en adultos mayores de 65 años de acuerdo con los resultados de un estudio realizado en México entre 1990-2005.


## 15.CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró:

- El porcentaje de mortalidad es mayor en los pacientes con fragilidad en comparación con los pacientes sin fragilidad ( $p=0.008$ ).
- La frecuencia de fragilidad fue por sexo fue mayor en mujeres en comparación con los hombres.
- Los adultos mayores con fragilidad y NAC tienen 3.35 veces la probabilidad de morir en comparación con los adultos mayores sin fragilidad y neumonía encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.025$ ).

## 16.REFERENCIAS

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-7.
2. Laksmi PW. Frailty syndrome an emerging geriatric syndrome calling for its potential intervention. *Acta Med Indones.* 2014;46(3)-173-4.
3. Zúñiga Herrera, E, García JE. “El envejecimiento demográfico en México. Principales tendencias y características”. Consejo de Población del Estado de México. *Horizontes*, 2008;13.
4. Graham JE, Snih SA, Berges IM, Ray LA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and 10-year mortality in community-living Mexican American older adults. *Gerontology.* 2009;55(6):644-51.
5. Guia practica clinical. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de fragilidad en el adulto mayor. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
6. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M et al. Frailty and chronic kidney disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;122:664–671.
7. 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;60:1487e1492.
8. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63(12):1399-406.
9. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):721-6.
10. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432–434.

11. Fried LP, Ferrucci L, Darer J et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59A:255–263.
12. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK (2012) A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 16:601–608
13. Ruiz JG, Rahaman Z, Dang S, Anam R, Valencia WM, Mintzer MJ. Association of the CAN score with the FRAIL scale in community dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018 doi: 10.1007/s40520-018-0910-4.
14. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A et. al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010;11:547–563.
15. Niedert KC. Position of the American Dietetic Association: Liberalization of the diet prescription improves quality of life for older adults in long-term care. *J Am Diet Assoc* 2005;105(12):1955–65.
16. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Milne A, et al. Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. European Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN). *Clin Nutr*. 2006;25(2):330-60.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. et. al. Effects of a long term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community –dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20(2):315-22.
18. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance Exercise for Muscular Strength in Older Adults: A Meta-Analysis. *Ageing Res Rev*. 2011;9(3):226-37. 
19. Fairhall N, Langron C, Sherrington C, Lord SR, Kurrle SE, Lockwood K. Treating frailty-a practical guide. *BMC Medicine*. 2011;9:83
20. Heuberger RA. The Frailty Syndrome: A Comprehensive Review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2011;30(4):315-368.
21. Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic Significance of Potential Frailty Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2008. 56:2211–2216.
22. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: An Emerging Geriatric Syndrome. *American Journal of Medicine* 2007;120:748-753.



23. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358:716-727.
24. Norma oficial mexicana NOM-024-SSA2-1994, Para la prevencion y control de las infecciones respiratorias agudas en la atencion primaria a la salud. DIARIO OFICIAL. (Primera Sección) 57. Jueves 11 de abril de 1996.
25. Minino AM, Murphy SL, Xu J, et al. Deaths: nal data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;59:1-126.
26. López CSD, Sabag-Ruiz E, Días Verduzco MJ, Monzón Vega MA. Neumonía adquirida en la comunidad. Enfoque de riesgo y funcionalidad familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(1):35-38
27. Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y. Factors associated with death among adults, 55 years of age Hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36:413-21.
28. Domínguez SL, Arredondo GJL, Carrillo ER, Corona T, Díaz MG, Granados AJ. Et al. Academia Nacional de Medicina. Boletín de información clínica-terapéutica 2005; XV(6):1-5.
29. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:957-963.
30. Reynolds HY. Pulmonary host defenses: state of the art. *Chest.* 1989;95(3 suppl):223S-230S.
31. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:471-501.
32. Bagileta D, Yiguerimianb L, Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006;41(1):7-12
33. García Ordóñez MA. Neumonía en el anciano: un viejo desafío, nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 2006;127(6):214-5.
34. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2007;44(Supl 2):S27- 72.
35. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358:716-

727.

36. Marston BJ, Plouffe JF, File Jr TM. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med.* 1997;157:1709-1718.
37. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:609-615.
38. Donowitz GR, Cox HL. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients. *Clin Geriatr Med.* 2007;23: 515-534.
39. Romero Cabrera AJ. Factores asociados con la mortalidad de ancianos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad [SEPI]. *Med Int Mex* 2009;25(5):344-51.
40. Fernández-Sabe N, Carratala J, Roson B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:159-169.
41. García-Zenón T, Villalobos-Silva JA, Trabado-López ME. Neumonía comunitaria en el adulto mayor. *Evid Med Invest Salud* 2013;6(1):12-17.
42. Falcone M, Blasi F, Menichetti F, Pea F, Violi F. Pneumonia in frail older patients: an up to date. *Intern Emerg Med.* 2012;7(5):415-24.
43. Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging health.* 2009;5(6):763-774.
44. Velez JA, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in the elderly. *Aging Health.* 2006;2(6):999–1011.
45. Ho JC, Chan KN, Hu WH. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(4):983–988.
46. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur. Respir. J.* 2008;32(1):139–146.
47. Pavia M, Foresta MR, Carbone V, Angelillo IF. Influenza and pneumococcal

immunization in the elderly: knowledge, attitudes, and practices among general practitioners in Italy. *Public Health*. 2003;117(3):202-7.

48. Trejo-Valdivia B, Mendoza-Alvarado LR, Palma-Coca O, Hernández-Ávila M, Téllez-Rojo Solís MM. Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (influenza, neumococo y tétanos) en adultos mayores de 60 años en México. *Salud Pública Mex* 2012;54(1):39-46.
49. Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Zárraga-Rosas LA, Tapia-Conyer R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud Pública Mex* 2006;48(5):379-384.
50. Díaz de León González E, Tamez Pérez HE, Gutiérrez Herмосillo H, Cedillo Rodríguez JA, Torres G. [Frailty and its association with mortality, hospitalization and functional dependence in Mexicans aged 60-years or older]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(11):468-74.

## 17. ANEXOS

Hoja de recolección de datos Variables sociodemográficas	
1. Nombre del paciente:	
2. Dirección:	
3. Edad  __  __  __  años	4. Sexo 1. Masculino 2. Femenino  __
5. Estado civil 1. Soltero 2. Casado  __  3. Unión libre 4. Divorciado 5. Separado 6. Viudo	6. ¿Cuál es su grado máximo de escolaridad? 1. Ninguna 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria incompleta 5. Secundaria completa  __  6. Carrera Técnica 7. Bachillerato incompleto 8. Bachillerato completo 9. Licenciatura y posgrado
7. ¿Cuál es su ocupación actual? 1. Trabaja 2. Ama de casa 3. Pensionado o jubilado  __  4. Desempleado 5. Estudiante 6. Otra ocupación Especificar	

Tabla 1. Escala de fragilidad FRAIL <sup>9,13</sup> .			
		Pregunta	Respuesta posibles
<b>F</b>	fatiga*	¿Cuánto del tiempo durante las últimas 4 semanas te sentiste cansado?	(1) Todo el tiempo (2) La mayoría de las veces (3) Algunas veces (4) Un poco del tiempo (5) Nada del tiempo
<b>R</b>	resistencia	¿Tiene alguna dificultad para caminar 10 pasos sin descansar y sin usar ayudas?	Si = 1 No = 0
<b>A</b>	ambulación	¿Tiene alguna dificultad para caminar varios cientos de metros solo sin ayuda?	Si = 1 No = 0
<b>I</b>	Enfermedades**	¿Alguna vez un médico le dijo que tiene [seleccione todo de una lista de 11 enfermedades]?	5-11 enfermedades = 1 0-4 enfermedades = 0
<b>L</b>	pérdida de peso***	¿Cuál es su peso hace 12 meses?	> 5% o más = 1 < 5% = 0

\*(Puntaje: opción de 1 o 2 = 1, opción de 3, 4 o 5 = 0) \*\*Enfermedades: ver tabla 2.

\*\*\*Peso actual es menor, calcule el porcentaje (%). El puntaje estratificó a los pacientes en tres categorías: robusto (0 puntos), pre-frágil (1-2 puntos) y frágil (3-5 puntos).

Tabla 2. Enfermedades sugeridas para Escala FRAIL <sup>9,13</sup>	
1.	Diabetes Mellitus Tipo 2
2.	Hipertensión arterial sistémica
3.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4.	Enfermedad renal crónica
5.	Cardiopatía crónica (hipertensiva/isquémica)
6.	Eventos vasculares cerebrales
7.	Hepatopatías (Ej: Insuficiencia hepática)
8.	Dislipidemias
9.	Enfermedades endocrinológicas
10.	Cáncer (cualquier tipo)
11.	Sobrepeso/Obesidad

**Tabla 3.** Microorganismos etiológicos de neumonía adquirida en la comunidad frecuentes en el paciente adulto (bacterias/Virus/Hongos).<sup>29</sup>

Bacterias	Virus	Hongos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Virus de la gripe A	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Virus de la gripe B	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Virus respiratorio sincitial	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Bacterias anaerobias mixtas (aspiración)	Metaneumovirus humano	<i>Aspergillus ssp.</i>
Enterobacterias	Adenovirus de los tipos 4 y 7	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rinovirus	--
<i>Legionella spp.</i>	--	--

**Tabla 4.** CURB-65 (Puntuación para la gravedad de la neumonía)<sup>36</sup>

Confusión	No (0)	Si (+1)
BUN (> 19 mg/dL)	No (0)	Si (+1)
Frecuencia respiratoria (>30 rpm)	No (0)	Si (+1)
Presión Sistólica < 90 mmHg ó Presión Diastólica <60 mmHg	No (0)	Si (+1)
Edad > 65 años	No (0)	Si (+1)

Interpretación: 0 puntos = Grupo de bajo riesgo: 0,6% de mortalidad a 30 días (considere un tratamiento ambulatorio). 1 punto = Grupo de bajo riesgo: 2,7% de mortalidad a 30 días (Considere un tratamiento ambulatorio). 2 puntos = Grupo de riesgo moderado: 6,8% de mortalidad a 30 días (Considere el tratamiento hospitalario o ambulatorio con un seguimiento cercano). **3 puntos** = Grupo de riesgo severo: 14,0% de mortalidad a 30 días (Considere el tratamiento hospitalario con la posible admisión a cuidados intensivos). 4 y 5 puntos Grupo de mayor riesgo: 27,8% de mortalidad a 30 días (Considere el tratamiento hospitalario con la posible admisión a cuidados intensivos).

**Tabla 5.-** Guía para la selección empírica de antibióticos para el tratamiento de los pacientes con neumonía extra-hospitalaria o asociada a la asistencia sanitaria.<sup>36, 37.</sup>

<b>CARACTERISTICAS DEL PACIENTE</b>	<b>OPCIONES TERAPÉUTICAS PREFERIDAS</b>
<b>Ambulatorio</b>	
<b>Previamente sano</b>	
Sin tratamiento antibiótico reciente	Macrólidos o Doxiciclina
Tratamiento antibiótico reciente (tres meses previos)	Fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico oral.
<b>Morbilidad asociada (EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva o neoplasias)</b>	
Sin tratamiento antibiótico reciente	Un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico oral, o Fluoroquinolona respiratoria sola.
Tratamiento antibiótico reciente	Fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico.
Sospecha de aspiración con infección	Amoxicilina-clavulánico o clindamicina.
Gripe con sobreinfección bacteriana	Anadir Vancomicina, linezolid u otra cobertura para SARM o SARM adquirido en la comunidad.
<b>Ingresado</b>	
<b>Planta de medicina</b>	
Sin tratamiento antibiótico	Fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico.
Tratamiento antibiótico reciente	Un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico intravenoso, o Fluoroquinolona respiratoria sola. (el régimen seleccionado dependerá de la naturaleza de la antibioticoterapia reciente.
<b>Unidad de cuidados intensivos</b>	
La infección por <i>Pseudomonas</i> no es un problema	Fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más un $\beta$ -lactámico.
La infección por <i>Pseudomonas</i> no es un problema, pero el paciente padece alergia a $\beta$ -lactámico	Fluoroquinolona respiratoria, con o sin clindamicina.
La infección por <i>Pseudomonas</i> es un problema, (fibrosis quística, deterioro de las defensas del huésped).	1.- $\beta$ -lactámico activo contra <i>Pseudomonas</i> más ciprofloxacino. 2.- fármaco activo contra <i>Pseudomonas</i> más aminoglucósido más Fluoroquinolona respiratoria o un macrólido.
La infección por <i>Pseudomonas</i> es un problema, pero el paciente padece alergia a $\beta$ -lactámico	Aztreonam más un aminoglucósido más una Fluoroquinolona respiratoria.
<b>Neumonía asociada a la asistencia sanitaria</b>	
----	1.- $\beta$ -lactámico anti- <i>Pseudomonas</i> más ciprofloxacino o levofloxacino. 2.- Un fármaco anti- <i>Pseudomonas</i> más un aminoglucósido más Fluoroquinolona respiratoria o un macrólido, más vancomicina o linezolid (para cobertura contra SARM)



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Mortalidad del adulto mayor con síndrome de fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer la mortalidad del adulto mayor con síndrome de fragilidad hospitalizados con diagnóstico de neumonía en el Hospital General Regional N°1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"
Procedimientos:	Levantamiento de datos a través de encuestas
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejorar la vigilancia de los pacientes con fragilidad y neumonía
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al final del estudio me dirigiré a usted para brindarle información sobre los resultados encontrados en el presente estudio.
Participación o retiro:	Es de mi conocimiento que seré libre de abandonar éste estudio de investigación en el momento que así lo desee. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como derecho-habiente recibo en ésta institución no se verá afectada
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información que se maneje será estrictamente confidencial y solo yo tendré acceso a ella.

En caso de colección de material biológico (si aplica): **NO APLICA**

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

No Aplica

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Briseño Labra Ozzel Emmanuel

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Briseño Labra Ozzel Emmanuel

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave:**