



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Asociación del colesterol sérico con la función pulmonar y exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística

TESIS

que para obtener el Diploma de Subespecialidad en Neumología Pediátrica

Presenta:

María Dámaris Durán Ponce

Tutores:

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Dra. Brenda Aguilar Viveros

Ciudad de México

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Miércoles, 23 de enero de 2019.**

**M.E. BRENDA AGUILAR VIVEROS
P R E S E N T E**

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

Asociación del colesterol sérico con la función pulmonar y exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística

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-2019-3603-008

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CMN SIGLO XXI IMSS
29 ENE 2019
JEFATURA DE
NEUMOLOGÍA PEDIATRÍA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUD"
U.M.A.E C.M.N SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS MARIN SANTANA

Profesor titular del curso de especialidad de Neumología pediátrica
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Presidente del jurado.



DRA. JULIA ROCIO HERRERA MARQUEZ

División de Investigación en Salud
Hospital de pediatría, CMN Siglo XXI
Secretaria de jurado



DRA. BLANCA ESTELA MARTINEZ MARTINEZ

Médico Neumólogo Pediatra adscrita al servicio de Neumología Pediátrica
Hospital de pediatría, CMN Siglo XXI
Vocal

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme su apoyo, cariño y ser el motor que me impulsa a cumplir mis metas.

Al Dr. Mario ya que sin su ayuda, conocimientos y horas dedicadas este trabajo no sería posible. A la Dra. Brenda y a todos mis maestros por sus enseñanzas durante mis dos años en el servicio.

A Margarita y Graciela por haberme adoptado durante mi estancia en esta ciudad y a todos mis amigos y compañeros por su apoyo.

AUTORES:

Mario Humberto Vargas Becerra¹, Brenda Aguilar Viveros², María Dámaris Durán Ponce³

¹ Neumólogo, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, y Jefe de la División de Desarrollo de la Investigación, IMSS. Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx

² Médico adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica y Clínica de Fibrosis Quística, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: aguilarv2@hotmail.com

³ Pediatra, Residente de segundo año de la subespecialidad de Neumología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: damaris.duranpo@gmail.com

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	8
ANTECEDENTES	9
Etiología de la fibrosis quística	9
Epidemiología	9
Diagnóstico	10
Función pulmonar	10
Exacerbaciones pulmonares	11
Papel de la nutrición y el colesterol en FQ	11
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Tipo de estudio.....	14
Lugar donde se realizó el estudio	14
Descripción del estudio	15
Criterios de selección	16
<i>Criterios de inclusión</i>	16
<i>Criterios de exclusión</i>	16
<i>Criterios de eliminación</i>	16
Operacionalización de las variables	16
Tamaño de la muestra	17
Muestreo	17
Análisis estadístico	18
ASPECTOS ÉTICOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	27

ABREVIATURAS

AMPC: Monofosfato cíclico de adenosina

ATP: Trifosfato de adenosina

CFTR: Regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística

Colesterol HDL: Colesterol de alta densidad

Colesterol LDL: Colesterol de baja densidad

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

FQ: Fibrosis quística

IMC: Índice de masa corporal

IV: Intravenoso

OMS: Organización Mundial de la Salud

RESUMEN ESTRUCTURADO

Asociación del colesterol sérico con la función pulmonar y exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística.

Mario Humberto Vargas Becerra, Brenda Aguilar Viveros, María Dámaris Durán Ponce. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, y Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética muy común causada por mutaciones en el gen de la proteína CFTR, que es un canal de cloro. Se sabe que la función pulmonar y la supervivencia de los pacientes con FQ se asocian fuertemente con el estado nutricional. Tradicionalmente se considera que niveles bajos de colesterol sérico solo son marcadores de desnutrición, pero el colesterol también interviene de forma importante en las funciones celulares, en especial en la señalización intracelular a través de las balsas lipídicas, por lo que el colesterol podría ser el elemento principal a través del cual la desnutrición ejerce su efecto deletéreo sobre la función pulmonar y el desarrollo de exacerbaciones.

Objetivo general: Evaluar en niños con FQ la posible asociación entre los niveles de colesterol sérico y a) las variables espirométricas, y b) el número de exacerbaciones de la enfermedad en el último año.

Material y métodos: Se estudiaron retrospectivamente pacientes menores de 17 años de edad con diagnóstico de FQ vistos en la Clínica de FQ del Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para cada paciente se identificó la última determinación de colesterol sérico, cuya fecha se tomó como tiempo 0, y se buscó la espirometría más cercana (± 2 meses) y las notas médicas de los 12 meses previos para registrar el número de exacerbaciones de FQ.

Resultados: Se incluyeron 41 pacientes con FQ, 22 hombres y 19 mujeres, con edades entre 4.8 meses y 16.8 años (9.7 ± 0.8 años, promedio \pm error estándar); el valor z del IMC varió entre -4.87 y 4.58 (0.89 ± 0.25); el FEV₁ fue de entre 18 y 97 %predicho (55.6 ± 3.9 %predicho), y el colesterol sérico varió de 64 a 219 mg/dl (111.6 ± 5.5 mg/dl). El promedio de exacerbaciones en los últimos 12 meses fue de 1.37 ± 0.17 , variando desde quienes no presentaron exacerbaciones (10 pacientes) hasta quienes tuvieron 4 exacerbaciones (2 niños). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niños y niñas. El valor z del IMC tuvo una asociación positiva con FEV₁ ($r=0.51$, $p=0.003$) y FVC ($r=0.45$, $p=0.01$), mientras que dicha asociación fue negativa con el número de exacerbaciones ($r=-0.39$, $p=0.01$). Una tendencia similar se observó para el colesterol que tuvo una correlación positiva con FEV₁ ($r=0.52$, $p=0.003$) y FEV₁/FVC ($r=0.37$, $p=0.04$), indicando que a mayores niveles de colesterol sérico mejor función pulmonar. La glucosa sérica tuvo una correlación inversa con la relación FEV₁/FVC ($r=-0.41$, $p=0.02$). Por otro lado, la albúmina sérica mostró una asociación significativa con FEV₁ ($r=0.41$, $p=0.02$), la relación FEV₁/FVC ($r=0.38$, $p=0.03$) y con el número de exacerbaciones ($r=-0.31$, $p=0.04$). Finalmente, la regresión lineal múltiple para predecir FEV₁ solo incluyó colesterol e IMC en el modelo final, mientras que para FVC solo fueron estatura e IMC, para FEV₁/FVC quedaron colesterol y glucosa, y para el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses se mantuvo el IMC.

Conclusiones: El colesterol sérico se asoció a la función pulmonar evaluada por espirometría, tanto con el FEV₁ como con la relación FEV₁/FVC, indicando que mientras mayores son los niveles de colesterol mejor es la función pulmonar. Esta influencia persistió en el análisis de regresión múltiple, una vez que se ajustó por otras variables, incluyendo marcadores de nutrición como IMC y albúmina, por lo que el colesterol podría ser una molécula muy relevante en la FQ. Nuestros resultados sugieren que medidas tendientes a aumentar los niveles de colesterol, tales como dieta rica en colesterol o suplementos orales, podrían tener algún beneficio en la función pulmonar de los pacientes con FQ.

ANTECEDENTES

Etiología de la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades genéticas más comunes. Se caracteriza por afectación pulmonar crónica obstructiva progresiva junto con otras manifestaciones como insuficiencia pancreática, enfermedad hepática con posibilidad de cirrosis, enfermedad relacionada con diabetes mellitus, malabsorción intestinal y desnutrición.¹ Es una enfermedad monogénica originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q.31) que codifica para una proteína conocida como regulador de la conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que es un canal de cloro. Las mutaciones de clase I no producen una proteína CFTR funcional debido a una biosíntesis ausente o defectuosa; las mutaciones clase II son proteínas que se procesan o transportan de forma incorrecta a la membrana celular apical, siendo la más común y mejor caracterizada la $\Delta F508$; las mutaciones clase III afectan la activación del CFTR por anomalías en los dominios de unión a nucleótidos de la proteína; las mutaciones tipo IV causan un defecto en los dominios transmembranales para anclaje que produce una disminución en la conductancia del ion; las mutaciones clase V resultan por una disminución de la cantidad de proteína funcional y, finalmente, las mutaciones de la clase VI son ocasionadas por una inestabilidad de la proteína CFTR en la membrana apical.^{1,2}

Epidemiología

La incidencia de la FQ varía de acuerdo al origen racial y se ha estimado que en personas de raza blanca es de 1:3200 nacidos vivos, en personas de ascendencia africana de 1:15,000 nacidos vivos, en personas de ascendencia asiática de 1:35,000 nacidos vivos y en hispanos de 1:9200 a 1:13,500 nacidos vivos.¹ En México la incidencia es de aproximadamente 1:8500 nacidos vivos.²

En Estados Unidos de América existen unas 30,000 personas diagnosticadas con la enfermedad, con una supervivencia de 40.1 años, mientras que en México la supervivencia promedio es de tan solo 18 años. Esta alta mortalidad temprana en México contrasta con los

registros a nivel mundial donde se reporta que únicamente el 5.7% de los pacientes con FQ fallecen antes de los 18 años.¹⁻³

Diagnóstico

El diagnóstico de FQ se realiza si coexisten dos condiciones: 1) presencia de una o más de las características fenotípicas de FQ: enfermedad sinopulmonar recurrente crónica, alteraciones nutricionales y gastrointestinales, alteraciones urogenitales masculinas, historial familiar de FQ en un hermano o un resultado de prueba de tamizaje positivo, y 2) comprobación de que existe disfunción del CFTR, demostrada por: elevación de la concentración de cloruro en sudor, identificación de una mutación del CFTR causante de enfermedad en ambos alelos o demostración *in vivo* de anomalías características del transporte de iones en el epitelio nasal.^{1,4}

Función pulmonar

En la FQ el daño pulmonar crónico es causado por la obstrucción de las vías respiratorias secundaria al incremento de la viscosidad de las secreciones, lo que produce infección endobronquial y una respuesta inflamatoria exagerada que conduce al desarrollo de bronquiectasias progresivas y enfermedad obstructiva y restrictiva. En este daño parece ser muy relevante la participación de los neutrófilos, que son productores de proteasas capaces de degradar las estructuras extracelulares.⁵

Las pruebas de función pulmonar desempeñan un papel central para la evaluación y seguimiento de los pacientes con FQ en todas las edades ya que la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad y representa la causa de muerte en el 85% de los pacientes. La medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) por espirometría es actualmente el parámetro esencial para monitorizar la función pulmonar, evaluando su gravedad y progresión.⁶ Las exacerbaciones pulmonares son un factor de riesgo importante ya que aceleran la disminución de la función pulmonar. En este sentido, un estudio demostró que aquellos pacientes que tenían más de 6 exacerbaciones por año tuvieron la tasa más pronunciada de disminución del FEV₁.³

Exacerbaciones pulmonares

Una exacerbación pulmonar de FQ se define como el empeoramiento sintomático que requiere el inicio de terapia antibiótica sistémica, ya sea oral o intravenosa. Según los criterios internacionales deben estar presentes al menos 4 de los siguientes 12 signos o síntomas: cambio en las características del esputo, hemoptisis nueva o incremento de la misma, incremento de la tos, disnea, malestar, fatiga o letargia, temperatura corporal por arriba de 38°C, anorexia o pérdida de peso, dolor sinusal, cambios a la exploración física de tórax, disminución del FEV₁ >10% respecto al valor previo y cambios en la radiografía de tórax sugerentes de infección.⁷

Las exacerbaciones pueden ser tratadas con antibióticos administrados por vía intravenosa o por vía oral, sin embargo según un estudio en Toronto realizado del 2000 al 2014 en el 20% de las exacerbaciones tratadas con antibióticos orales el paciente no recupera al menos el 90% de su FEV₁ basal.⁸ Además, se encontró una asociación inversamente proporcional con la administración de antibióticos; a mayor número de tratamiento oral acumulado menor función pulmonar. En un análisis realizado en un centro de atención a pacientes con FQ en Cleveland encontraron que el número de exacerbaciones tratadas con antibióticos intravenosos es factor predictor para el número de exacerbaciones que se presentarán en el año siguiente.⁹

Existen varios factores de riesgo potencialmente asociados al número de exacerbaciones que presenta el paciente por año como los siguientes: el número de exacerbaciones presentadas el año previo, colonización respiratoria y progresión de la función pulmonar medida por FEV₁. Actualmente existe gran interés por identificar biomarcadores que puedan estar directamente asociados con exacerbaciones, ya sea relacionados con la carga infecciosa o con una reacción inflamatoria.¹⁰

Papel de la nutrición y el colesterol en FQ

Durante el manejo de los pacientes con FQ es fundamental optimizar el crecimiento en edades tempranas, ya que la función pulmonar y la supervivencia se asocian fuertemente con el estado nutricional.¹¹ Los adultos con FQ que tienen un índice de masa corporal (IMC) por debajo de 20 kg/m² tienen un FEV₁ notablemente menor que los que mantienen un IMC entre 20 y 25 kg/m². Por lo tanto, las guías actualmente recomiendan mantener un

IMC por arriba del percentil 15 en niños y adolescentes para mantener una función pulmonar óptima. Papalexopoulou y colaboradores demostraron que en los niños y jóvenes con FQ la masa libre de grasa se correlaciona mejor que el IMC con la función pulmonar, la función de los músculos respiratorios y el ejercicio aeróbico.¹²

Se recomienda que los infantes y lactantes con FQ tengan un crecimiento similar al de la población sin FQ por lo menos hasta los 2 años de edad.¹³ En niños mayores y adolescentes se debe alcanzar un IMC en el percentil 50 y mantenerse por arriba de 20 kg/m²; todos los pacientes deben de tener un nivel normal de vitaminas liposolubles y de micronutrientes así como de ácidos grasos esenciales.¹⁴

Todo lo anterior resalta que el estado de nutrición es muy relevante para la función pulmonar. Tradicionalmente se considera que niveles bajos de colesterol sérico solo son marcadores de desnutrición, sin embargo, el colesterol es una molécula indispensable para la vida, ya que es la base para la síntesis de múltiples compuestos como hormonas esteroideas, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D y desempeña funciones sumamente relevantes en las membranas celulares.¹⁵ En este último punto, el colesterol es indispensable para la constitución de los complejos macromoleculares denominados balsas lipídicas, que son regiones en la membrana plasmática que están enriquecidas en colesterol y glicosfingolípidos y cuyo ordenamiento permite el anclaje de múltiples tipos diferentes de receptores y de otras moléculas que permiten la correcta señalización intracelular.¹⁶ Más aún, la fusión de estas balsas en grandes plataformas permite también la comunicación intercelular como la que ocurre, por ejemplo, durante la interacción entre células inmunes.¹⁷

El papel crítico del colesterol en la fluidez y funcionamiento de la membrana plasmática hace que deficiencias relativas de este elemento promuevan defectos en el funcionamiento celular. Por ejemplo, una disminución del colesterol hace que la capacidad antimicrobiana de las células del sistema inmune como los neutrófilos se vea deteriorada y las células del epitelio bronquial liberan con mayor facilidad citocinas proinflamatorias, todo lo cual favorecería la persistencia de inflamación bronquial en FQ.¹⁸

Los pacientes con fibrosis quística presentan niveles bajos de colesterol en plasma en contraste con lo estudiado en modelos animales donde se observa una acumulación en los compartimentos subcelulares y tejidos. Existen varios factores asociados con una disminución de la absorción del colesterol de la dieta en pacientes con FQ como la

secreción alterada de sales biliares, las alteraciones en el pH intestinal y la colonización bacteriana excesiva del intestino delgado.¹⁹ La absorción primaria reducida de colesterol y fitoesteroles desencadena la síntesis hepática de colesterol *de novo*, pero dicho mecanismo no es suficiente para mantener los niveles normales de colesterol en plasma.²⁰

De acuerdo con estos antecedentes, el propósito del presente estudio es evaluar si en niños con FQ las concentraciones séricas de colesterol total guardan una asociación directa con la función pulmonar, medida por espirometría, así como una relación inversa con el número de exacerbaciones.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se describió, la FQ es una enfermedad multisistémica que requiere de un manejo integral de los pacientes. En México y en el mundo la principal causa de mortalidad de los pacientes con FQ sigue siendo la enfermedad pulmonar ya que por la fisiopatología de la enfermedad la combinación de una inflamación crónica, acumulación de secreciones, colonización del tracto respiratorio y desnutrición severa conducen al paciente a insuficiencia respiratoria. Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al descenso de la función pulmonar y al desarrollo de exacerbaciones pulmonares, sin embargo, la mayoría de éstos son condiciones clínicas tales como el tipo de mutación, la colonización por *Pseudomonas* u otros microorganismos, la desnutrición, el tiempo de evolución, el manejo inadecuado de las exacerbaciones o la enfermedad misma, etc. Dentro de los marcadores bioquímicos, el único que se ha asociado a menor función pulmonar como mayor número de exacerbaciones son los niveles bajos de albúmina sérica, pero estos son considerados más bien como reflejo de la desnutrición. El colesterol sérico es un elemento que, como la albúmina, puede ser considerado como marcador de nutrición, pero que también interviene de forma importante en las funciones celulares, en especial en la señalización intracelular a través de las balsas lipídicas, por lo que **el colesterol podría ser el elemento principal a través del cual la desnutrición ejerce su efecto deletéreo sobre la función pulmonar y el desarrollo de exacerbaciones.**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre el nivel de colesterol sérico con la función pulmonar y con el número de exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística?

HIPÓTESIS

Los pacientes que presentan cifras más bajas de colesterol sérico tendrán una menor función pulmonar y un mayor número de exacerbaciones, en comparación con los pacientes que presentan cifras más elevadas de colesterol sérico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar en pacientes con FQ la posible correlación entre los niveles de colesterol sérico y *a)* las variables espirométricas, y *b)* el número de exacerbaciones de la enfermedad.

Objetivos específicos

1. Describir en pacientes con FQ si los niveles de colesterol sérico se encuentran en relación directamente proporcional al FEV₁ y a la FVC.
2. Determinar en pacientes con FQ si los niveles de colesterol sérico se encuentran en relación inversamente proporcional al número de exacerbaciones de la enfermedad ocurridas en el último año.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Retrospectivo, transversal, analítico, observacional.

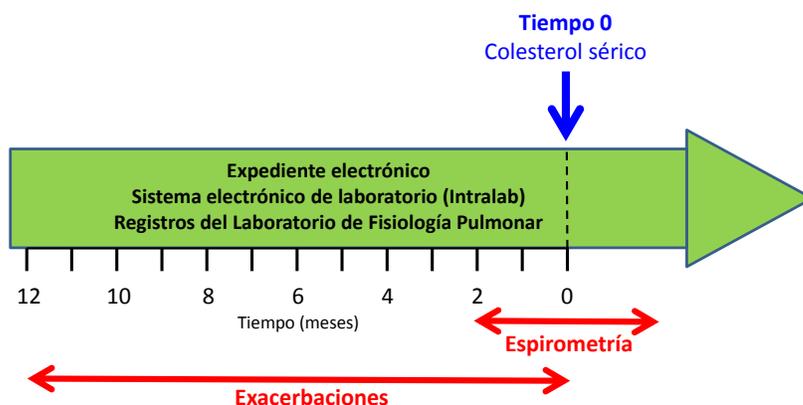
Lugar donde se realizó el estudio

Clínica de FQ del Servicio de Neumología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Descripción del estudio

La Clínica de FQ inició actividades sistemáticas hace ya más de 3 años y hasta la fecha se encuentran ingresados en ella 43 pacientes. Los pacientes son vistos cada 2 ó 3 meses y en cada consulta se registra su evolución, y se hace antropometría y, en los mayores de 5 años, espirometría. En este sentido, el estudio inició identificando todos los pacientes captados hasta el momento en la Clínica de FQ y que cumplieron con los criterios de selección, asentando en la hoja de recolección nombre, sexo, NSS, edad al diagnóstico de FQ y tipo de mutación (si contaba con esta determinación). Para cada uno de estos pacientes se revisó el registro de laboratorio clínico (Intralab) y se identificó la última determinación de **colesterol sérico**, cuya **fecha constituyó el tiempo 0** (Fig. 1). Se recabó su valor, así como el de la química clínica. Posteriormente, en los registros de la clínica y/o en el expediente clínico se buscó la espirometría más cercana a la fecha de la determinación de colesterol (dentro de los dos meses previos o posteriores al tiempo 0). De la espirometría se asentó en la hoja de recolección las variables seleccionadas (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC). De los registros de la clínica y/o del expediente clínico se recabaron los datos más cercanos a la fecha de la determinación de colesterol, incluyendo datos generales (edad), antropométricos (peso, talla) y clínicos (microorganismos aislados en esputo y número de exacerbaciones de FQ en los últimos 12 meses, previos al tiempo 0). Toda la información obtenida en las hojas de recolección se vació en una base de datos de Excel.

Fig. 1. Diseño del estudio. En los expedientes de niños con fibrosis quística la determinación de colesterol sérico marcó el tiempo 0, a partir del cual se buscó la espirometría más cercana (dentro de 2 meses previos o posteriores) y se recabó cuántas exacerbaciones de la fibrosis quística tuvo en los últimos 12 meses previos al tiempo 0.



Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 17 años de edad.
- Con diagnóstico de FQ de acuerdo a criterios internacionales.^{2,4}
- Con seguimiento de al menos un año en la Clínica de FQ.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no contaban con determinación de colesterol sérico en el expediente de laboratorio.

Criterios de eliminación

- Ninguno.

Operacionalización de las variables

Nombre	Concepto	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Variable independiente				
Colesterol	Lípido derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno con fórmula $C_{27}H_{46}O$. Molécula que desempeña funciones estructurales y metabólicas que son vitales para el ser humano. Se encuentra anclado estratégicamente en las membranas de cada célula donde modula la fluidez, permeabilidad y en consecuencia su función.	Niveles de colesterol sérico asentados en los exámenes de laboratorio.	De intervalo, continua	mg/dl
Variables dependientes				
FEV ₁	Es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de capacidad vital forzada en una espirometría.	Valor asentado en el expediente clínico.	De intervalo, continua	Litros y porcentaje del predicho
FVC	Máximo volumen de aire que puede exhalar un individuo de manera forzada a partir de una inspiración máxima y que mide en una espirometría.	Valor asentado en el expediente clínico.	De intervalo, continua	Litros y porcentaje del predicho
FEV ₁ /FVC	Relación entre el volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de capacidad vital forzada con respecto al total exhalado.	Valor asentado en el expediente clínico.	De intervalo, continua	Porcentaje absoluto y porcentaje del predicho

Exacerbaciones pulmonares en el último año	Número de veces en el último año en que el paciente presentó: incremento de la tos, incremento en la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo, pérdida de peso >5%, polipnea o incremento del trabajo respiratorio, nuevos hallazgos en la exploración de tórax, disminución de la tolerancia al ejercicio, disminución del FEV ₁ de 10% con respecto al valor previo, nuevos hallazgos en la radiografía de tórax, todo lo cual ameritó uso de antibióticos.	Número de veces en el último año en que el paciente presentó criterios de exacerbación pulmonar, ya sea diagnosticadas por el Servicio de Neumología Pediátrica o en otro hospital (según lo refiera el responsable del paciente y quedó asentado en el expediente clínico).	De intervalo, discreta	Número de exacerbaciones
Variables de caracterización				
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Se calculará a partir de la fecha de nacimiento y el momento en el que se realizó la espirometría.	Cuantitativa, continua	Años
Sexo	Características reproductivas de estructura, funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian hombres de mujeres.	Hombre o mujer según se encuentre registrado en el expediente clínico.	Cualitativa, dicotómica	Femenino/masculino
Variables confusoras				
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido de vida que tenía el paciente al momento de hacer un diagnóstico.	La misma que la conceptual y que esté asentada en el expediente.	De intervalo, continua	Años
Índice de masa corporal	Evaluación física antropométrica de peso (en kg) y talla (en m) y la relación entre las mismas (kg/m ²), identificando el valor z de acuerdo a la OMS.	La misma que la conceptual	De intervalo, continua	Valor z
Albúmina sérica	Principal proteína del suero, altamente soluble, con peso molecular de ~66 a 69 kDa, que constituye el principal factor de presión oncótica. Suele considerarse marcador del estado de nutrición.	La misma que la conceptual	De intervalo, continua	g/dl
Glucosa sérica	Principal carbohidrato que es la mayor fuente de conversión a energía inmediata a través de su metabolismo a ATP.	La misma que la conceptual	De intervalo, continua	mg/dl
Triglicéridos séricos	Lípidos compuestos por ácidos grasos de cadena larga unidos a un esqueleto de glicerol.	La misma que la conceptual	De intervalo, continua	mg/dl

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de FQ vistos en la Clínica de FQ que cumplieron los criterios de selección.

Muestreo

No existió muestreo pues se incluyeron a todos los pacientes con FQ que cumplieron los criterios de selección.

Análisis estadístico

Para describir las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes. Las variables de intervalo, después de corroborar que todas seguían una distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se presentaron como promedio y error estándar. Algunos niños no tenían valores de albúmina (3 niños) y glucosa (2 niños). Estos valores se sustituyeron con el promedio de 10 imputaciones generadas con el paquete “mi” de Stata v13.0).

La asociación de dos variables se evaluó mediante análisis de regresión bivariada y análisis de correlación de Pearson. En estos análisis las variables a considerar fueron:

Variables dependientes	Variables independientes evaluadas para cada una de las variables dependientes
<ul style="list-style-type: none">• FEV₁• FVC• FEV₁/FVC• Número de exacerbaciones en el último año	<ul style="list-style-type: none">• Edad• Peso• Estatura• Valor z del índice de masa corporal• Colesterol• Albúmina• Glucosa

Para cada una de las variables dependientes, se realizó análisis de regresión lineal múltiple por pasos evaluando la influencia de aquéllas variables independientes que hubieran tenido significancia en la correlación bivariada.

ASPECTOS ÉTICOS

Según lo establecido en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo I, el presente estudio es clasificado como investigación sin riesgo por tratarse de un estudio documental retrospectivo en el que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, únicamente se realizó revisión de expedientes clínicos y de laboratorio, se asignó un número de folio para cada paciente y se respetó la confidencialidad en todo momento durante la interpretación y presentación de resultados.

Fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El presente estudio cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apega a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y su reglamento respectivo.

RESULTADOS

Se detectaron 46 pacientes con diagnóstico de FQ, de los cuales 5 no contaban con determinación de colesterol sérico por lo que fueron excluidos del estudio, obteniendo una muestra final de 41 pacientes para el análisis estadístico. De éstos, 11 pacientes no contaban con espirometría (3 pacientes de 5.9, 6.8 y 6.9 años de edad porque no lograron realizar el esfuerzo apropiado para las maniobras; 1 de 9.8 años de edad porque tenía parálisis cerebral infantil, y los otros 7 porque eran menores de 5 años de edad y no cooperaron). Por lo tanto, con respecto a espirometría solo se analizaron 30 pacientes.

En la **Tabla 1** se describen las características generales de los pacientes. Se incluyeron 22 hombres y 19 mujeres, con edades entre 4.8 meses y 16.8 años y promedio de 9.7 ± 0.8 (\pm error estándar); el valor z promedio del IMC fue de -0.89 ± 0.25 , que corresponde a la percentila 19, aunque éste varió entre -4.87 y 4.58. La mayoría de la población tenía función pulmonar disminuida, con FEV₁ promedio de 55.6 ± 3.9 %predicho (extremos 18 al 97 %predicho). El valor promedio de colesterol fue de 111.6 ± 5.5 mg/dl (extremos 64 a 219 mg/dl), mientras que el de triglicéridos correspondió a 83.6 ± 5.9 mg/dl (extremos 43 a 214 mg/dl). El promedio de exacerbaciones en los últimos 12 meses fue de 1.37 ± 0.17 , variando desde quienes no presentaron exacerbaciones (10 pacientes) hasta quienes tuvieron 4 exacerbaciones (2 niños). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niños y niñas, por lo que todos los demás análisis se efectuaron con la población completa.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con fibrosis quística incluidos en el estudio

Variable	Todos (n=41)	Hombres (n=22) ^a	Mujeres (n=19) ^b	p*
Edad (años)	9.7 ± 0.8	9.0 ± 1.1	10.5 ± 1.1	0.33
Peso (kg)	26.6 ± 2.0	24.1 ± 2.6	29.5 ± 3.0	0.17
Estatura (cm)	126.0 ± 4.3	122.4 ± 6.2	130.3 ± 5.9	0.37
IMC (valor z)	-0.89 ± 0.25	-1.15 ± 0.35	-0.59 ± 0.35	0.26
FEV1 (L)	1.37 ± 0.14	1.46 ± 0.24	1.3 ± 0.18	0.58
FEV1 (%predicho)	55.6 ± 3.9	55.4 ± 6.5	55.7 ± 4.9	0.97
FVC (L)	1.87 ± 0.18	1.97 ± 0.28	1.79 ± 0.23	0.64
FVC (%predicho)	66.8 ± 4.1	64.7 ± 6.2	68.4 ± 5.6	0.66
FEV1/FVC	0.74 ± 0.03	0.73 ± 0.03	0.75 ± 0.04	0.80
FEV1/FVC (%predicho)	83.3 ± 3.0	83.2 ± 4.1	83.4 ± 4.3	0.97
Colesterol (mg/dl)	111.6 ± 5.5	115.3 ± 7.7	107.4 ± 7.9	0.47
Triglicéridos (mg/dl)	83.6 ± 5.9	90.4 ± 9.3	75.8 ± 6.7	0.22
Glucosa (mg/dl)	91.6 ± 2.1	91.9 ± 3.5	91.2 ± 2.1	0.87
Albúmina (g/dl)	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	0.42
Exacerbaciones en últimos 12 meses	1.37 ± 0.17	1.36 ± 0.25	1.37 ± 0.24	0.99

Los datos corresponden a promedio ± error estándar.

^a Excepto en las variables espirométricas, donde la n=13.

^b Excepto en las variables espirométricas, donde la n=17.

*Prueba t de Student para datos independientes no pareados, a 2 colas.

Como se puede observar en la **Tabla 2**, los análisis de correlación demostraron que el IMC tenía una asociación positiva con FEV₁ (r=0.51, p=0.003, Fig. 2A) y FVC (r=0.45, p=0.01, Fig. 2B), indicando que a mayor IMC mejor función pulmonar, mientras que dicha asociación fue negativa con el número de exacerbaciones (r=-0.39, p=0.01, Fig. 2C), señalando que a mayor IMC menos exacerbaciones. Una tendencia similar se observó para el colesterol que tuvo una correlación positiva con FEV₁ (r=0.52, p=0.003, Fig. 2D) y FEV₁/FVC (r=0.37, p=0.04, Fig. 2E), indicando que a mayores niveles de colesterol sérico mejor función pulmonar.

La glucosa sérica tuvo una correlación inversa con la relación FEV₁/FVC (r=-0.41, p=0.02, Fig. 2F). Por otro lado, la albúmina sérica mostró una asociación significativa con FEV₁ (r=0.41, p=0.02, Fig. 2G), la relación FEV₁/FVC (r=0.38, p=0.03, Fig. 2H) y con el número de exacerbaciones (r=-0.31, p=0.04, Fig. 2I). Así mismo no se observó asociación entre colesterol e IMC (r=0.09, p=0.55).

Tabla 2. Coeficientes de correlación de Pearson en pacientes con fibrosis quística

Variable	FEV ₁ (%predicho)	FVC (%predicho)	FEV ₁ /FVC (%predicho)	Exacerbaciones (n)
Edad (años)	-0.06	0.08	-0.40*	0.16
Peso (kg)	0.35	0.45*	-0.24	-0.03
Estatura (cm)	0.07	0.22	-0.39*	0.13
IMC (valor z)	0.51**	0.45*	0.21	-0.39*
Colesterol (mg/dl)	0.52**	0.32	0.37*	-0.24
Triglicéridos (mg/dl)	0.31	0.21	0.13	-0.09
Glucosa (mg/dl)	-0.27	-0.07	-0.41*	0.21
Albúmina (mg/dl)	0.41*	0.21	0.38*	-0.31*

El número de pacientes fue de 30 para las variables espirométricas y de 41 para las exacerbaciones.

**p<0.01 y *p<0.05 (prueba t para significancia de coeficiente de correlación).

Finalmente, los modelos de regresión lineal múltiple permitieron identificar cuáles de las variables independientes eran predictoras de la función pulmonar y del número de exacerbaciones. Como se puede observar en la **Tabla 3**, para el FEV₁ solo quedaron incluidas en el modelo final el colesterol y el IMC; para la FVC fueron la estatura y el IMC; para la relación FEV₁/FVC quedaron el colesterol y la glucosa, y para el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses solo fue el IMC.

Tabla 3. Modelos de regresión lineal múltiple para predecir la función pulmonar y el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses

Variables Dependiente vs Independientes	Coefficiente	Error estándar	p	Coefficiente beta estanda- rizado
FEV ₁ (%predicho) vs				
Colesterol (mg/dl)	0.2354	0.0864	0.011	0.4138
IMC (valor z)	5.7229	2.1657	0.014	0.4015
FVC (%predicho) vs				
Estatura (cm)	0.4804	0.2064	0.028	0.3822
IMC (valor z)	8.4152	2.4595	0.002	0.5620
FEV ₁ /FVC (%predicho) vs				
Colesterol (mg/dl)	0.0016	0.0007	0.026	0.3771
Glucosa (mg/dl)	-0.0054	0.0021	0.015	-0.4155
EXACERBACIONES EN 12 MESES PREVIOS (n) vs				
IMC (valor z)	-0.2753	0.1034	0.011	-0.3921

Cada modelo (por pasos o *stepwise*) evaluó como variables independientes: estatura, valor z del IMC, colesterol, triglicéridos, glucosa y albúmina. FEV₁=Volumen espiratorio forzado al primer segundo. FVC=Capacidad vital forzada. IMC=Índice de masa corporal.

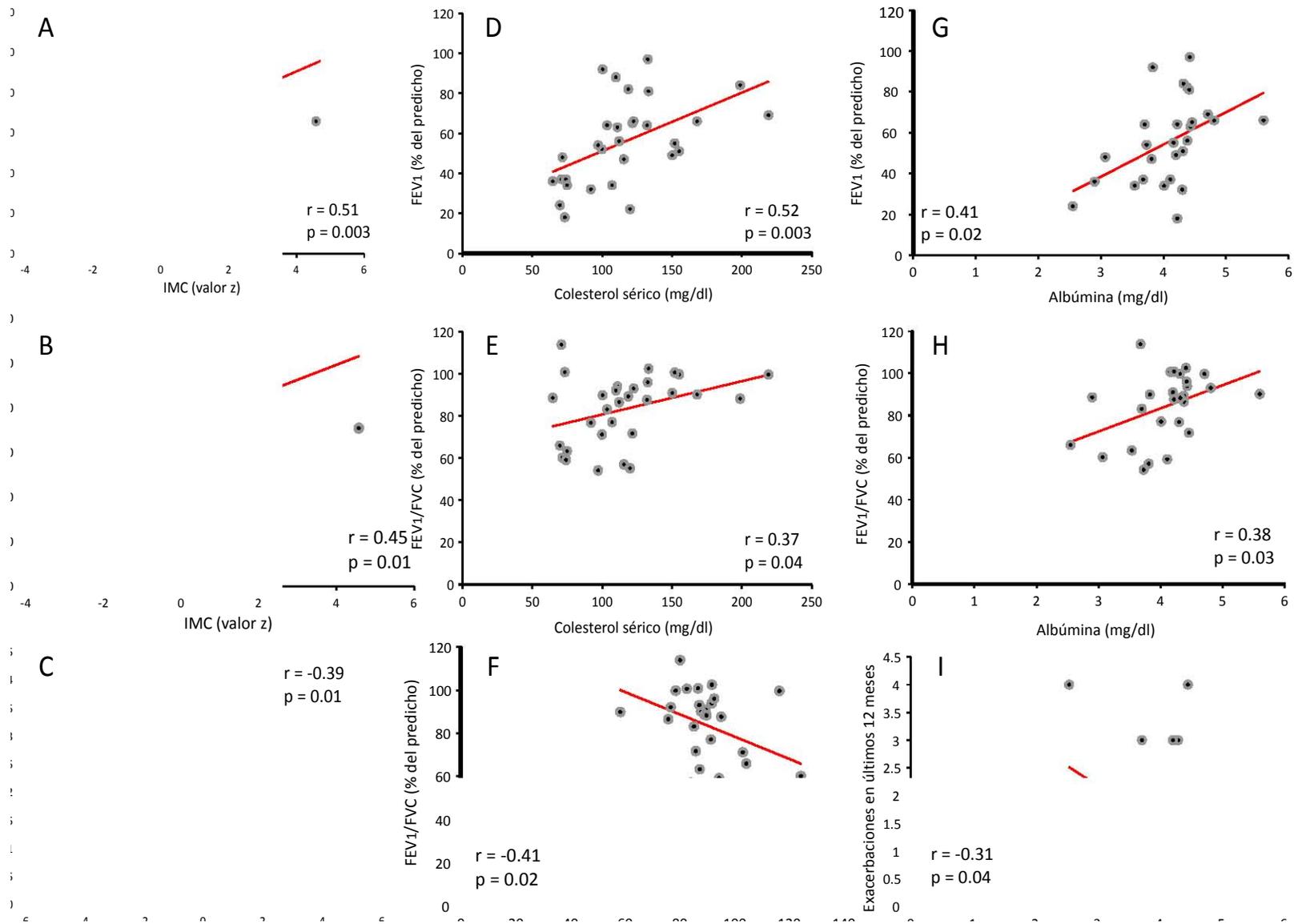


Fig. 2. Diagramas de dispersión de las asociaciones entre la función pulmonar o el número de exacerbaciones en los últimos 12 meses y el índice de masa corporal (IMC), colesterol, albúmina y glucosa. FEV₁=volumen espiratorio forzado al primer segundo, FVC=capacidad vital forzada.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el estudio responden la hipótesis principal observando una asociación positiva entre los niveles de colesterol y función pulmonar, es decir a mayor colesterol sérico mejor función pulmonar (FEV_1 y relación FEV_1/FVC), sin embargo no se encontró asociación con el número de exacerbaciones presentadas en los pacientes con FQ, difieren relativamente de lo propuesto en el planteamiento del problema, que el colesterol sérico sería el principal factor determinante en el deterioro de la función pulmonar, dado que se observó que otros parámetros de nutrición como; IMC y albúmina tienen una fuerte asociación con función pulmonar y el número de exacerbaciones presentadas en pacientes con FQ, es decir a mayor IMC y niveles de albúmina sérica más elevados mejor función pulmonar y menor número de exacerbaciones, estos resultados son parcialmente diferentes a lo reportado por Figueroa y col.²¹ quienes observaron que los pacientes con FQ presentan niveles más bajos de colesterol sérico e hipertrigliceridemia sin encontrar asociación de estos elementos con la función pulmonar, el estado de nutrición (IMC) y peso. En nuestro estudio solo 3 pacientes presentaron hipertrigliceridemia.

Un resultado importante descrito del estudio es que no se encontró asociación entre los niveles de colesterol e IMC, al igual que lo descrito por Fallahi y col.²² donde se analizó la relación entre los niveles séricos de lípidos (triglicéridos y colesterol) además de albúmina con el crecimiento medido por IMC, los resultados establecen que no existe significancia estadística entre los niveles de colesterol y triglicéridos con el IMC, esto concuerda a lo descrito en el análisis de regresión lineal múltiple de nuestro estudio, encontrando que el colesterol y el IMC son factores independientes que se encuentran estrechamente asociados con el deterioro de la función pulmonar. Esto se apoya por lo reportado en la bibliografía dado que la molécula del colesterol es muy sensible al estrés oxidativo; los pacientes con FQ se caracterizan por tener un perfil anormal de ácidos grasos asociado a una oxidación incrementada de colesterol mediada por radicales libres como los oxisteroles, ya que se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de 7β -hidroxicolesterol y 7-cetocolesterol en pacientes con fenotipo de la enfermedad más grave,

manifestada por insuficiencia pancreática, enfermedad hepática y/o diabetes relacionada con FQ, lo que sugiere que a menores niveles de colesterol mayor estrés oxidativo.²³

El estado nutricional, más específicamente IMC se ha reportado desde hace mucho tiempo como uno de los principales factores en el deterioro de la función pulmonar, a mayor pérdida de masa muscular en los primeros años de vida se asocia con deterioro de FEV₁.²⁴ El colesterol ha sido comúnmente usado como marcador nutricional en pacientes con FQ sin embargo de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio así como lo reportado en la bibliografía parece tener un papel extra en el deterioro de la función pulmonar.

En la última década se han estudiado múltiples biomarcadores séricos y en esputo de pacientes con FQ como; mieloperoxidasa, IL-8, alfa-antitripsina escindida como predictores de exacerbaciones pulmonares o asociadas con la presencia de mutaciones de CFTR sin embargo con respecto a los lípidos aunque se han informado de forma sistemática los desequilibrios en los perfiles de ácidos grasos no se ha hasta la fecha un estudio integral de los lípidos en estos pacientes.²⁵

CONCLUSIONES

El colesterol sérico se asoció a la función pulmonar evaluada por espirometría, tanto con el FEV₁ como con la relación FEV₁/FVC, indicando que mientras mayores son los niveles de colesterol mejor es la función pulmonar. Esta influencia persistió en el análisis de regresión múltiple sin embargo el factor más fuertemente relacionado con el número de exacerbaciones fue el IMC. Dicha asociación no se encontró entre colesterol y el número de exacerbaciones.

Nuestros resultados sugieren que se deben realizar más estudios prospectivos enfocados a evaluar el papel del colesterol en los pacientes con FQ ya que en este estudio no se encontró asociación con exacerbaciones pulmonares dado que se trata de un estudio transversal y retrospectivo.

REFERENCIAS

1. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014 May 1;35(5):194–205.
2. Lezana, J. Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento.
3. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2017. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Sep;53(9):1307–17.
4. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014 May;13:S23–42.
5. Castellani S, Conese M. Not All Is CFTR – Neutrophils and Cholesterol in Cystic Fibrosis. *EBioMedicine.* 2017 Oct;24:28–9.
6. Pezoa A, Jorquera P, Madrid R, Maturana P, Viviani P, Caussade S. Caracterización espirométrica de pacientes con fibrosis quística. *Rev Chil Pediatría.* 2018;(ahead):0–0.
7. Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Nov;53(S3):S51–63.
8. Skolnik K, Quon BS. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *F1000Research.* 2018 May 14;7:575.
9. VanDevanter DR, Morris NJ, Konstan MW. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016 May;15(3):372–9.
10. Anderson D H. Patholgy of cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci.* :93:500–17.
11. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Aug;1.
12. Papalexopoulou N, Dassios TG, Lunt A, Bartlett F, Perrin F, Bossley CJ, et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2018 Sep;142:60–5.
13. Munck A, Boukdedid R, Weiss L, Foucaud P, Wizla-Derambure N, Reix P, et al. Nutritional Status in the First 2 Years of Life in Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Jul;67(1):123–30.
14. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153–78.
15. amírez Sánchez I., García Sánchez J. Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012 Jun;Volumen 2.
16. Becker KA, Riethmüller J, Seitz AP, Gardner A, Boudreau R, Kamler M, et al. Sphingolipids as targets for inhalation treatment of cystic fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2018 Apr

[cited 2018 Oct 30]; Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X18300759>

17. Reboldi A, Dang E. Cholesterol metabolism in innate and adaptive response. *F1000Research*. 2018 Oct 16;7:1647.
18. White MM, Geraghty P, Hayes E, Cox S, Leitch W, Alfawaz B, et al. Neutrophil Membrane Cholesterol Content is a Key Factor in Cystic Fibrosis Lung Disease. *EBioMedicine*. 2017 Sep;23:173–84.
19. Peretti N, Marcil V, Drouin E, Levy E. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutr Metab*. 2005 May 3;2(1):11.
20. Fang D, West RH, Manson ME, Ruddy J, Jiang D, Previs SF, et al. Increased plasma membrane cholesterol in cystic fibrosis cells correlates with CFTR genotype and depends on de novo cholesterol synthesis. *Respir Res* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Oct 30];11(1). Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-61>
21. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun 1;75(6):1005–11.
22. Fallahi GH, Latifi S, Mahmoudi M, Kushki D, Haghghi Ashtiani MT, Morteza A, et al. Growth Status and Its Relationship with Serum Lipids and Albumin in Children with Cystic Fibrosis. *Acta Med Iran*. 2016 Apr;54(4):276–9.
23. Iuliano L, Monticolo R, Straface G, Zullo S, Galli F, Boaz M, et al. Association of cholesterol oxidation and abnormalities in fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep 1;90(3):477–84.
24. Milla CE. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):319–30.
25. Guerrero IC, Astarita G, Jais J-P, Sands D, Nowakowska A, Colas J, et al. A Novel Lipidomic Strategy Reveals Plasma Phospholipid Signatures Associated with Respiratory Disease Severity in Cystic Fibrosis Patients. Gaggari A, editor. *PLoS ONE*. 2009 Nov 6;4(11):e7735.

ANEXOS
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- 1.- Fecha de recolección de datos: _____ (dd/mm/aaaa)
- 2.- Nombre: _____
- 3.- NSS: _____
- 4.- Fecha de nacimiento _____
- 5.- Edad _____
- 6.- Edad al diagnóstico _____
- 7.- Método diagnóstico _____
- 8.- Mutación genética _____
- 9.- Peso _____
- 10.- Talla _____
- 11.- IMC _____

Espirometría

- 12.- Fecha de la espirometría: _____ (dd/mm/aaaa)
- 13.- FEV1 _____ Litros
- 14.- _____ %predicho
- 15.- FVC _____ Litros
- 16.- _____ %predicho
- 17.- Predichos usados _____

Química clínica

- 18. Fecha de la química clínica: _____ (dd/mm/aaaa)
- 19.- Colesterol total _____ mg/dl
- 20.- Triglicéridos _____ mg/dl
- 21.- Glucosa _____ mg/dl
- 22.- Albúmina _____ g/dl

Exacerbaciones

- 23.- Número de exacerbaciones en el último año _____
- 24.- Fecha de la última exacerbación _____

Microbiología

- 25.- Fecha del último estudio microbiológico: _____ (dd/mm/aaaa)
- 26.- Microorganismos aislados en cultivos de secreción bronquial o LBA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB
Planeación			X						
Diseño				X					
Elaboración de protocolo					X	X			
Registro de protocolo ante comité						X			
Recolección de la información							X		
Captura de datos								X	
Análisis de datos								X	
Interpretación de resultados								X	
Elaboración de reporte									X
Presentación									X