



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

CISTEINIL-LEUCOTRIENOS (CYS-LTS) COMO BIOMARCADOR DE INFLAMACIÓN DE LA VÍA  
AÉREA Y SU RELACIÓN CON LOS VALORES ESPIROMÉTRICOS, EN NIÑOS ASMÁTICOS Y NO  
ASMÁTICOS.

**TITULACIÓN OPORTUNA**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRÍA

PRESENTA:  
**DR. JUAN EDUARDO MORALES RAMÍREZ**

TUTOR: BENIGNO LINARES SEGOVIA  
HOSPITAL REGIONAL DE SALAMANCA PETRÓLEOS MEXICANOS

CO-TUTORA: AIRE DANIELA GÓMEZ GALLEGOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PETRÓLEOS MEXICANOS

CO-TUTORA: ROCÍO STEPHANIE BERMÚDEZ PÉREZ  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



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.

## DEDICATORIAS

A mi madre Luz María: por ser mi mejor amiga, mi confidente, mi mejor guía, mi cómplice en cada proyecto que emprendo y mi mayor fortaleza para seguir adelante, a quien sin sus sabios consejos y su gran corazón no hubiera podido llegar a esta gran meta que tracé en mi vida personal y profesional.

A mi padre Antonio: por sus enseñanzas y consejos, por enseñarme a enfrentar la vida con fortaleza, por inspirarme a superarme día tras día.

A mis hermanos Eliana y Armando por motivarme a seguir adelante, por su compañía y todos los momentos de risas, alegría y enojo lo cual nos ha ayudado bastante a mantenernos unidos.

A mis sobrinos Luis Ángel y Karla Paola, por hacerme reír todos los días, por su compañía, por contar siempre con su cariño y sus abrazos.

A mis Ángeles: Antonio Aldahir y mi hermano, que aunque ya no estén en este plano existencial, los quiero y los recuerdo mucho, gracias por el tiempo que estuvieron conmigo.

Al Dr. Benigno Linares Segovia y a la Maestra Rocío Stephanie Bermúdez Pérez por confiar en mí para realizar este proyecto de investigación tan importante, mi respeto y admiración a su profesionalismo y entrega a la Investigación, la cual nos hace crecer como país.

A mis profesores del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos en especial a la Dra. Maricela Hernández Hernández, Dra. Rebeca Sánchez García, Dra. María Fernanda Fernández Bautista, Dra. Karla García Vargas, Dra Blanca de Castilla Ramírez, Dr. Sinhué Díaz Cuéllar, Dra Lorena Luna y a todos mis maestros de rotaciones de los Hospitales de Pemex: Dr. Benigno Linares Segovia, Dr. Néstor Alejandro Meneses, Dr. Sanatana, Dra. Rosa Ávalos, Dr Rogelio Torres, Dra. Guadalupe Vargas García. Muchas gracias por sus conocimientos, experiencias, risas, consejos, los llevo en mi corazón.

A mis pacientes, por permitirme aprender de ellos, y aunque algunos ya no estén en este plano existencial, les agradezco de todo corazón, porque aprendí de ustedes, por sus risas, convivencia, los llevaré siempre en mi corazón, ya que sin ustedes no existiría en mi vida la hermosa especialidad de Pediatría.

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	4
2. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES .....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. JUSTIFICACIÓN .....	11
5. OBJETIVOS .....	12
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
6. HIPÓTESIS.....	12
7. METODOLOGÍA.....	13
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
7.2 PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN .....	13
7.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	13
7.4 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	13
7.5 TAMAÑO DE MUESTRA.....	14
7.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	14
7.7 TIPO DE MUESTREO .....	15
7.8 VARIABLES DE ESTUDIO .....	15
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	17
9.PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
10. RESULTADOS .....	18
11. DISCUSIÓN.....	20
12. CONCLUSIONES.....	20
13. RECOMENDACIONES .....	20
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
15.- BIBLIOGRAFÍA.....	21

## 1. RESUMEN

Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) (C-LT: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>) tienen un papel importante en la inflamación de la vía aérea de los pacientes con asma. De hecho, estas moléculas inducen obstrucción e hiperreactividad bronquial, aumento de la permeabilidad vascular y secreción excesiva de moco. Además, participan en el proceso del remodelado crónico que caracteriza al asma. El presente estudio tiene como objetivo determinar la relación entre los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los valores espirométricos en niños asmáticos y no asmáticos. Se realizó un estudio transversal anidando en un estudio de cohorte, se incluyeron niños asmáticos y no asmáticos de 6 a 12 años de edad, originarios de Salamanca Guanajuato de una escuela incorporada al sistema de Salud de Petróleos Mexicanos (Primaria Urbana Artículo 123).

Realizamos estadística descriptiva, los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) se reportan como mediana e intervalo de confianza del 95%, realizamos correlación de Pearson entre Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los valores de espirometría (FVC, FEV<sub>1</sub> Y FEV<sub>1</sub>/FVC) en un análisis bivariado para cada parámetro. Para evaluar los factores asociados a los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) realizamos regresión múltiple considerando como variables predictoras el peso, la talla, la exposición a alérgenos, antecedente de atopia y uso de leña o carbón.

## 2. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Los leucotrienos son un grupo de mediadores inflamatorios que pertenecen a la familia de los eicosanoides. Su síntesis, principalmente por los leucocitos, es impulsada por una variedad de estímulos inmunológicos y no inmunológicos, incluidos antígenos, inmunocomplejos, complemento, citocinas, desafíos osmóticos y contaminantes, entre otros. Estas moléculas cumplen colectivamente una variedad de propósitos destinados a promover la cascada inflamatoria a través de alteraciones en la permeabilidad vascular, efectos sobre los leucocitos y constricción del músculo liso. En particular, la broncoconstricción que resulta de la acción de los leucotrienos juega un papel vital en la fisiopatología del asma, lo que crea una oportunidad en la utilización de farmacoterapia dirigida para tratar el asma y enfermedades similares (1).

La síntesis de leucotrienos ocurre principalmente en los leucocitos. Diferentes leucocitos tienden a producir predominantemente un leucotrieno específico, ya sea leucotrieno B (LTB) o la clase de leucotrienos cisteinilo. Los neutrófilos son los principales sintetizadores de LTB y producen pocos Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs). Los eosinófilos, basófilos y mastocitos son los principales productores de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs). Tienen una capacidad mínima para producir LTB. Los macrófagos y los monocitos sirven como intermediarios y tienen una capacidad adecuada para producir tanto LTB como Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs). Otras células normalmente no producen niveles significativos de leucotrienos ya que a menudo no expresan 5-lipoxigenasa o proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). Sin embargo, las células pueden absorber el leucotrieno A (LTA) producido por los leucocitos y luego sintetizar leucotrienos bioactivos si expresan enzimas más distales en la ruta metabólica. Este proceso se ha denominado "biosíntesis transcelular" (1).

Los leucotrienos se sintetizan a través de la vía de la 5-lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. El ácido araquidónico es un ácido graso que se encuentra dentro de los fosfolípidos que constituyen las membranas celulares. Cuando llega un estímulo que requiere la producción de leucotrienos, los fosfolípidos dentro de nuestras membranas celulares se metabolizan a ácido araquidónico a través de la fosfolipasa A (PLA). A continuación, la 5-lipooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico junto con FLAP para producir LTA. Dentro de la célula, el LTA se utiliza como sustrato para la producción de LTB mediante hidrólisis o leucotrieno C (LTC) mediante conjugación con glutatión. En este punto, LTB y LTC se exportan fuera de la célula a través de proteínas de transporte separadas. Extracelularmente, LTC puede posteriormente sufrir hidrólisis para producir leucotrieno (LTE). LTC, LTD (un intermediario en la síntesis de LTE) y LTE se denominan cisteinil leucotrienos (1).

Los leucotrienos ejercen sus efectos uniéndose a los receptores de forma autocrina o paracrina. Estos receptores son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que, una vez unidos, activan una proteína G. Los receptores de leucotrienos activan la proteína Gq, que conduce a aumentos en el calcio intracelular, o la proteína Gi, que conduce a disminuciones en el AMPc intracelular. Cualquiera de estas proteínas G luego señala una cascada de reacciones de quinasa, lo que lleva a cambios tanto en la actividad transcripcional como en la motilidad celular (2).

Los diferentes tipos de leucotrienos ejercen efectos comunes y distintivos. En general, LTB y los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) ejercen diferentes efectos mediante la unión de clases separadas de receptores. LTB se une a los receptores de leucotrienos B 1 y 2 (BLT1 y BLT2), respectivamente. LTB actúa más notablemente como un potente receptor quimiotáctico de neutrófilos. Esta acción enfatiza la naturaleza propulsora inflamatoria de los leucotrienos, ya que los neutrófilos también son los principales productores de LTB. Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) se unen a los receptores de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) tipo 1 y tipo 2 (cysLT1 y cysLT2), respectivamente. CysLT1 media principalmente en los cambios de las vías respiratorias, incluida la broncoconstricción, el edema de las vías respiratorias y la secreción de moco. CysLT2, por otro lado, es principalmente un estimulador inflamatorio ya que provoca aumentos en la permeabilidad vascular y fibrosis tisular pero tiene poco efecto sobre las vías respiratorias. Vale la pena señalar que los aumentos de la permeabilidad vascular mediados por los leucotrienos son de 3 a 4 veces más potentes que la histamina (2).

La investigación ha revelado que los leucotrienos desempeñan un papel crucial en varias enfermedades, sobre todo en el asma. Los leucotrienos tienen varios efectos que conducen a la producción de síntomas de asma. En primer lugar, promueven la constricción de los bronquiolos que conducen al estrechamiento de las vías respiratorias. Con respecto a esto, también promueven la proliferación del músculo liso, lo que lleva a una mayor capacidad de respuesta en la constricción de las vías respiratorias. En segundo lugar, promueven el reclutamiento de leucocitos y la posterior liberación de citocinas, lo que provoca una mayor inflamación de las vías respiratorias. En tercer lugar, actúan directamente sobre las células caliciformes de las vías respiratorias para promover la secreción de moco. En conjunto, estas acciones producen muchos de los síntomas que se observan en el asma. Dada la capacidad de los leucotrienos para remodelar las vías respiratorias con aumentos en la proliferación de células caliciformes y músculo liso (3).

Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) inducen respuestas fisiopatológicas que se observan en pacientes con asma. Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) son los broncoconstrictores endógenos más potentes. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> tienen una actividad contráctil similar en el músculo liso de las vías respiratorias humanas *in vitro*. Este efecto ha sido confirmado por estudios de broncoprovocación en

sujetos sanos. Los pacientes con asma son hipersensibles a la inhalación de LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) aumentan la secreción de moco en las vías respiratorias humanas y animales aisladas y aumentan la permeabilidad microvascular en los pulmones en animales de experimentación. Estos efectos pueden contribuir a la obstrucción bronquial en pacientes con asma. La inhalación de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) en pacientes con asma aumenta el número de eosinófilos en el esputo y provoca el reclutamiento de eosinófilos en la mucosa de las vías respiratorias. Sin embargo, los mecanismos del efecto quimiotáctico de eosinófilos inducidos por Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) no se conocen por completo (3).

Además de sus efectos locales en las vías respiratorias, los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) tienen varios efectos que contribuyen a los procesos inflamatorios que caracterizan al asma. Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) modulan la leucopoyesis inducida por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, la interleucina (IL)-5 y la IL-3 y estimulan las células progenitoras para que se diferencien en células sanguíneas maduras; inducir la migración de leucocitos desde la médula ósea al sistema circulatorio; provocar la quimiotaxis de los eosinófilos aumentando su adhesión celular y migración transendotelial a través de la pared del vaso hacia las vías respiratorias; aumentar la supervivencia de los eosinófilos en respuesta a las señales paracrinas de mastocitos y linfocitos; activar eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, monocitos y basófilos. Los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) tienen un papel central en la inflamación pulmonar inducida por el desafío con alérgenos, como lo demuestra la respuesta inflamatoria dependiente de células Th<sub>2</sub> reducida en ratones sin LTC<sub>4</sub> sintasa (3).

Los biomarcadores liberados por células inflamatorias de las vías respiratorias, ejerce su efecto mediante diversos mecanismos: el primero implica una reducción en la FVC, por medio de la estimulación de receptores neuronales en la vía aérea superior por los productos de la ciclooxigenasa (COX) del ácido araquidónico (AA). El otro mecanismo involucrado es el reclutamiento de células inflamatorias, por la vía de la lipooxigenasa para producir los cuatro leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> Y LTE<sub>4</sub>), conocidos como Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) (4).

## **Asma**

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Clásicamente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Al ser una enfermedad crónica, incluida en las diferentes estrategias de cronicidad vigentes, el objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de la patología y la prevención del riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones, que pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una carga para la sociedad (5).

En base a sus potencias como espasmógenos del músculo liso de las vías respiratorias e inductores de fuga vascular, los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) se consideraron mediadores patogénicos potenciales del asma y la rinitis décadas antes de la clonación de los receptores Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs). Cuando se administró por inhalación a sujetos humanos asmáticos y no asmáticos, tanto LTC<sub>4</sub> como LTD<sub>4</sub> indujeron broncoconstricción en dosis varias veces logarítmicas más bajas que la histamina. LTE<sub>4</sub> fue un broncoconstrictor más débil que LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>, pero fue ~1 log veces más

potente para inducir la broncoconstricción en sujetos asmáticos en relación con los controles no asmáticos (6).

La producción de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) aumenta sustancialmente en asociación con la inflamación alérgica y el asma, lo que probablemente refleja la activación de mastocitos y eosinófilos en los tejidos lesionados. Los leucocitos no fraccionados de sujetos con asma generan niveles varias veces más altos de LTB<sub>4</sub> y LTC<sub>4</sub> que los leucocitos de la sangre de controles no asmáticos en respuesta a la estimulación con ionóforo de calcio. Los niveles urinarios de LTE<sub>4</sub> aumentan durante las exacerbaciones asmáticas espontáneas, y se correlacionan con la disminución del FEV<sub>1</sub>(6).

### **Las pruebas de función pulmonar.**

Son exámenes que permiten básicamente realizar un diagnóstico fisiopatológico y de esta forma contribuir en el diagnóstico clínico, pronóstico, evolución y respuesta terapéutica de las distintas patologías que afectan al aparato respiratorio. Se deben solicitar en aquellos pacientes con síntomas respiratorios persistentes o recurrentes y en los que tienen diagnóstico de alguna patología que pueda comprometer al parénquima pulmonar o a la bomba respiratoria. La realización de este tipo de pruebas en pediatría requiere de consideraciones especiales, como son un ambiente adecuado, sin interferencias ni distracciones, personal habituado a trabajar con niños, utilización en algunos casos de programas de incentivo y en ocasiones entrenamiento previo del niño. Esto permite un rendimiento máximo en la realización de las pruebas y lograr la menor variabilidad posible en los resultados, elementos que son fundamentales para una correcta interpretación del examen (7).

La mayoría de las pruebas de función pulmonar que se utilizan habitualmente en el adulto pueden ser realizadas en niños mayores de seis años, ya que a esta edad es cuando generalmente se alcanza el nivel de comprensión y coordinación necesarias para efectuarlas. En los últimos 10 años se ha demostrado que pruebas como la espirometría, puede ser realizada en forma aceptable y reproducible en preescolares, siempre y cuando se adapten los parámetros de aceptabilidad a este grupo etario, los que son menos exigentes que los clásicamente utilizados para adultos. La medición de la función pulmonar se realiza también en lactantes en laboratorios especializados, a través de pruebas más sofisticadas que no requieren de la colaboración del niño y que se utilizan con más frecuencia para investigación que con fines diagnósticos (7).

A través de la espirometría y curva flujo-volumen se pueden determinar alteraciones ventilatorias obstructivas o restrictivas, la respuesta al broncodilatador y los grados de severidad de las mismas. Con la curva de flujo-volumen se pueden diferenciar obstrucciones fijas y variables de la vía aérea y si son intra o extratorácicas (8).

La espirometría mide volúmenes y flujos pulmonares, a través del registro de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima (capacidad pulmonar total). De ella se obtienen el registro simultáneo de dos sistemas de coordenadas: la curva volumen-tiempo y la curva flujo-volumen . La curva volumen-tiempo muestra los volúmenes espirados en la ordenada y el tiempo en el que se registra cada volumen en la abscisa (figura1). De ella se obtienen los siguientes parámetros:

1.- Capacidad vital forzada (FVC): Es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen (en ml) y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico.

2.- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada. Aunque se expresa como volumen (en ml), dado que se relaciona con el tiempo supone en la práctica una medida de flujo. Se considera normal si es mayor del 80% de su valor teórico.

4.- Relación VEF1/FVC: indica que proporción de la FVC corresponde a lo espirado en el primer segundo.

5.- Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la curva (FEF25-75), es el flujo espirado entre el 25 al 75% de la CVF. Se la relaciona con la resistencia de la pequeña vía aérea. La velocidad máxima del flujo mesoespiratorio (FEF 25-75); que es la velocidad del flujo aéreo durante la mitad media de la prueba de la FVC (es decir, el 25-75% de la FVC).

### **Espirometría (en niños de 6 años o más)**

El trazado del flujo de aire en función del tiempo durante la espiración rápida, forzada y completa desde la capacidad pulmonar total (CPT) hasta el volumen residual (VR) es útil para describir diferentes patrones de obstrucción de las vías respiratorias. Por lo general, se realiza antes y después de la broncodilatación para evaluar la respuesta al tratamiento o después de un broncoesfuerzo para evaluar la hiperactividad de las vías respiratorias:

Definiciones importantes:

a. Capacidad vital forzada (FVC): volumen máximo de aire exhalado de los pulmones después de una inspiración máxima.

b. Volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV<sub>1</sub>): volumen exhalado durante el primer segundo de la maniobra de la FVC (7).

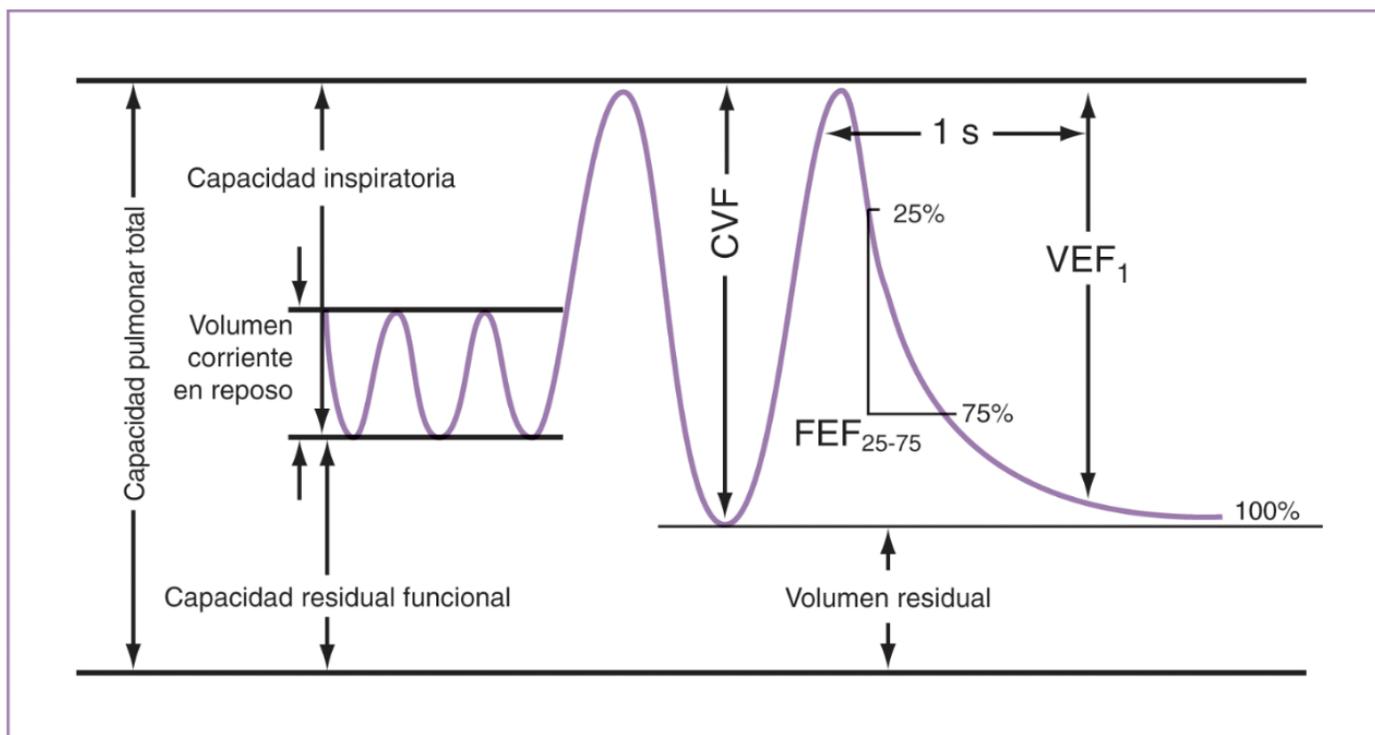


Figura 1.- Volúmenes pulmonares. CVF, capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75</sub>, flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la CVF; VEF<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 s.

	Enfermedad obstructiva (asma, fibrosis quística)	Enfermedad restrictiva (fibrosis intersticial, escoliosis, enfermedad neuromuscular)
<b>ESPIROMETRÍA</b>		
CVF <sup>a</sup>	Normal o reducida	Reducida
VEF <sub>1</sub> <sup>a</sup>	Reducido	Reducido <sup>b</sup>
VEF <sub>1</sub> /CVF <sup>c</sup>	Reducido	Normal
FEF <sub>25-75</sub>	Reducido	Normal o reducido <sup>b</sup>
TFEM <sup>a</sup>	Normal o reducido	Normal o reducido <sup>b</sup>
<b>VOLÚMENES PULMONARES</b>		
CPT <sup>a</sup>	Normal o aumentada	Reducida
VR <sup>a</sup>	Aumentado	Reducido
VR/CPT <sup>d</sup>	Aumentado	Sin cambios
CRF	Aumentada	Reducida

Figura 2.- Interpretación de las lecturas de la espirometría y el volumen pulmonar. CPT, capacidad pulmonar total; CRF, capacidad residual funcional; CVF, capacidad vital forzada; FEF<sub>25-75</sub>, flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la CVF; TFEM, tasa del flujo espiratorio máximo; VEF<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 s; VR, volumen residual.

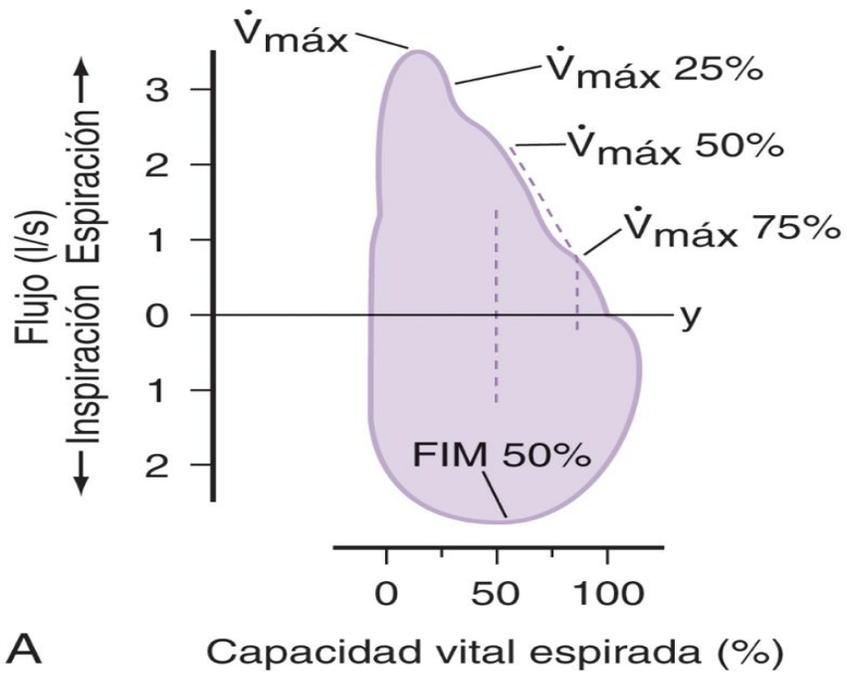


Figura 3.- A. Curva de flujo-volumen normal.

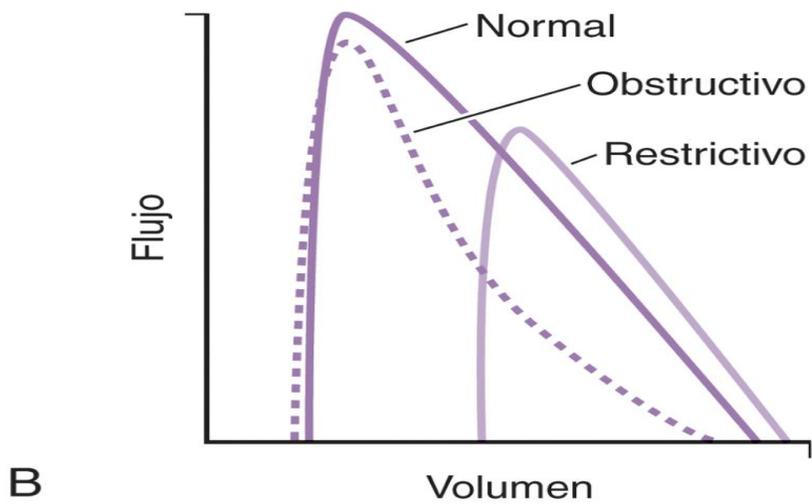


Figura 4.- B. Patrón obstructivo que se observa en el asma o la fibrosis quística; el patrón restrictivo se observa en la enfermedad pulmonar intersticial.

Estas pruebas se indican para apoyar o descartar el diagnóstico clínico en pacientes con síntomas y signos respiratorios, patologías que pueden alterar la función pulmonar directa o indirectamente, exposición a factores de riesgo como el tabaco, contaminación ambiental, quimioterapia, radioterapia u otros fármacos con conocida toxicidad pulmonar; evaluar el riesgo y pronóstico anestésico o quirúrgico en pacientes con patología respiratoria; evaluar la respuesta a distintos tratamientos (quimioterapia, fármacos, kinesiterapia, etc.); y controlar la progresión de patologías que afecten la función pulmonar en forma directa como la fibrosis quística, o indirecta como por ejemplo las enfermedades neuromusculares. El trazado de la curva flujo volumen siempre debe estar presente por que es necesario para el diagnóstico de obstrucción de vía aérea alta y además, junto con el trazado de la curva volumen-tiempo, permiten la evaluación de la calidad del examen (9).

Se aconseja evaluar siempre la respuesta broncodilatadora, para lo cual deben suspenderse los broncodilatadores previamente ( $\beta_2$  adrenérgicos y bromuro de ipratropio, por un espacio de 6 a 8 horas y  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada, 24 horas antes). De esta forma se pone en evidencia a los pacientes que tienen una obstrucción manifestada solamente en la respuesta broncodilatadora significativa, con valores espirométricos basales normales. Esto ocurre frecuentemente, ya que los valores de referencia utilizados para interpretar la espirometría generalmente subestiman la patología obstructiva (9).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. En la mayoría de los pacientes asmáticos el patrón inflamatorio característico incluye el aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células naturales Killer, y linfocitos T helper tipo 2, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad (10).

---

Los leucotrienos son potentes broncoconstrictores, incrementan la permeabilidad, vascular y vénulas postcapilares y estimulan la secreción de moco. Por lo general, son liberados por el tejido pulmonar en sujetos asmáticos expuestos a alérgenos específicos y juegan un papel fisiopatológico en reacciones inmediatas de hipersensibilidad (11).

---

¿Cuál es la relación entre los niveles de cisteil leucotrienos y los valores espirométricos en niños asmáticos y no asmáticos?

### **4. JUSTIFICACIÓN**

El asma sigue siendo la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia.

El carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al ausentismo escolar y en los elevados costos sanitarios que genera.

Un elevado porcentaje del costo que origina el asma está ocasionado por su inadecuado control (12).

Varios factores pueden afectar a la calidad de vida, como el control de la enfermedad, las crisis asmáticas, la medicación habitual, los factores familiares, el estado socioeconómico y la calidad de vida del cuidador (13).

La presente investigación tuvo como finalidad correlacionar el nivel de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con los valores espirométricos para poder demostrar cómo intervienen en el asma y así poder tener un mejor entendimiento de la patología.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los valores espirométricos en niños asmáticos y no asmáticos.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con condensado de aire exhalado de niños asmáticos y no asmáticos.
- Determinar la función pulmonar mediante espirometría forzada (FVC, FEV1, FEV1/FVC)
- Comparar los valores entre los grupos.
- Correlacionar Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con FEV1/FVC.

## 6. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula:** No existe relación entre los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los parámetros espirométricos.

**Hipótesis alternativa:** A mayor nivel de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) habrá valores más bajos de los parámetros espirométricos.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal anidando en un estudio de cohorte, se incluyeron niños asmáticos y no asmáticos de 6 a 12 años de edad, originarios de Salamanca Guanajuato de una escuela incorporada al sistema de salud de Petróleos mexicanos (Primaria Urbana artículo 123).

### 7.2 PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN

**Los antecedentes clínicos y sociodemográficos** se obtuvieron a través del cuestionario propuesto por el Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (cuestionario ISAAC), validado en su versión en español en un estudio previo.

**Las espirometrías** se realizaron con un espirómetro EasyOne® 2001-2 que cumple los criterios de la ATS 1994, para realizar el diagnóstico. Este instrumento tiene la ventaja de determinar valores que integran criterios de precisión, exactitud y linealidad. Para su realización se siguieron las recomendaciones de la ATS y se obtuvieron los siguientes parámetros: FVC, FEV<sub>1</sub> y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC.

**Recolección de la muestra.** Se tomó a cada niño una muestra de Condensado de Aire Exhalado (CAE), se obtuvo empleando una cámara de condensado especialmente diseñada R-Tube y durante 15 a 20 minutos se mantuvieron exhalando. Quien fue tomada y analizada por la candidata a Maestría en Investigación: Bermúdez Pérez Rocío Stephanie y que los valores reportados por ella son los que tomaron para el análisis estadístico.

### 7.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: TRANSVERSAL
- b) Por la lectura de los datos: PROSPECTIVO
- c) Por el análisis de datos: DESCRIPTIVO E INFERENCIAL

### 7.4 UNIVERSO DE ESTUDIO

#### UNIVERSO

Se incluyeron niños asmáticos y no asmáticos de 6 a 12 años de edad, originarios de Salamanca Guanajuato de una escuela pública donde acuden derechohabientes del Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos (Primaria Urbana artículo 123).

## UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Estos niños fueron captados en un proyecto previo titulado: Impacto de la contaminación ambiental sobre biomarcadores de inflamación pulmonar en niños sanos y asmáticos en la tesis de Maestría de la Maestra en Investigación Clínica Delia Guadalupe Santoyo Zapata.

### 7.5 TAMAÑO DE MUESTRA

#### Muestra

La muestra se calculó utilizando el estadígrafo t para poder detectar una diferencia de al menos del 10% en los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) en muestras de CAE entre niños sanos y asmáticos. Con un alfa de 0.05 unilateral, un beta de 0.20 y una potencia de 0.80. Resultados obtenidos de una muestra de 34 niños para cada grupo. Los valores reportados para los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) reportado por Linares y colaboradores fueron en asmáticos ( $77,3 \pm 21,6$  pg/ml) y en no asmáticos ( $60,3 \pm 26,8$  pg/ml) (4).

#### Muestreo

Los participantes fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple del censo de escolares de la escuela Artículo 123 .

### 7.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron a niños de 6 a 12 años de edad, de ambos géneros niños sanos y asmáticos originarios de la ciudad de Salamanca o con al menos 3 años de residencia.

**Para niños asmáticos:** Con diagnóstico previo de asma y corroborado por el servicio de alergología pediátrica por pruebas de dermorreacción y/o con pruebas de reversibilidad al broncodilatador considerando una diferencia de 10 a 12% en el FEV<sub>1</sub> en espirometría pre-post.

Para niños sanos: serán referidos por los pediatras de consulta externa del hospital, se incluyeron, niños sin antecedentes clínicos de asma.

#### **Criterios de exclusión:**

-Escolares con cardiopatía, labio y paladar fisurado y otras malformaciones que no permitan tomar la muestra de condensado de aire espirado ni efectuar la espirometría.

-Niños bajo tratamiento médico por asma con inhibidores de leucotrienos y esteroides, sin tratamiento con broncodilatadores en las ultimas 48hrs. para niños con asma en control.

-Criterios para la espirometría: sin infección respiratoria por lo menos 2 semanas previas, sin tratamiento de  $\beta$ -2 y antileucotrienos en 48 hrs . antes, sin tratamiento de esteroides 48 hrs. antes, sin cirugía en ojos y/o abdomen y sin ingesta copiosa de alimentos antes de 4 hrs.

### **7.7 TIPO DE MUESTREO**

Probabilístico

### **7.8 VARIABLES DE ESTUDIO**

#### **VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S)**

Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs).

#### **VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)**

Parámetros espirométricos, FVC, FEV1, Relación FEV1/FVC.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE
Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs)	Son potentes mediadores relacionados con el asma que funcionan a través de sus receptores acoplados a proteínas G, el receptor Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) 1 y Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) 2.	Valor absoluto en picogramos/decilitro	Variable cuantitativa de razón.
Determinar la función pulmonar mediante espirometría forzada (FVC, FEV1, FEV1/FVC)	<p>FVC: cantidad máxima de aire exhalado forzadamente partiendo de una inhalación total; recibe también el nombre de volumen espiratorio forzado. Se compone por la suma del volumen corriente, volumen de reserva inspiratorio y volumen de reserva espiratorio. El valor normal es <math>\geq 80\%</math>.</p> <p>FEV1: cantidad del aire exhalado abruptamente en el primer segundo después de una inhalación máxima. El valor normal es <math>\geq 80\%</math>.</p> <p>FEV1/FVC: es la fracción de aire que exhala un individuo en un segundo respecto a su capacidad vital forzada. Este indicador es determinante para detectar obstrucción, mas no para dar seguimiento a la progresión de la enfermedad, ya que <math>VEF_1</math> tiende a disminuir proporcionalmente con el deterioro del CVF. El valor normal es <math>\geq 70\%</math> o de acuerdo con el límite inferior de normalidad.</p>	Valor absoluto en litros y en porcentaje del predicho.	Variable cuantitativa de razón.

## 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: mínimo

\*Revisar la Guía Operativa para la Conformación y Operación del Comité de Ética en investigación en las Unidades Médicas de Petróleos Mexicanos.

El proyecto fue sometido para su evaluación al comité de ética de investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos y aprobado con el número de registro 26-2023

## 9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Determinar los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con condensado de aire exhalado de niños asmáticos y no asmáticos.	Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs).	Se realizó estadística descriptiva. Se resumieron como mediana e intervalo de confianza 95%. La comparación entre los grupos se realizó con U de Mann- Whitney
Determinar la función pulmonar mediante espirometría forzada (FVC, FEV1, FEV1/FVC)	(FVC, FEV1, FEV1/FVC)	Se realizó estadística descriptiva. Se resumieron como mediana e intervalo de confianza 95%. La comparación entre los grupos se realizó con U de Mann- Whitney
Correlacionar Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con FEV1/FVC.	Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con FEV1/FVC.	Se realizó estadística inferencial empleando prueba de correlación de Pearson.

## 10. RESULTADOS

- ❖ Se estudiaron 66 escolares, de 6 a 12 años de edad ( $7.8 \pm 1.7$  años), de los cuales 29 (43.9%) fueron asmáticos y 37 (56.1%) no asmáticos.
- ❖ No se observó diferencia significativa en cuánto a la distribución por género entre los grupos, el grupo de asmáticos estuvo formado por 55.6% de mujeres, mientras que el grupo no asmáticos estuvo constituido por 44.4% de mujeres ( $X^2=0.008$ ;  $p=0.92$ ).
- ❖ No se observó diferencia en la edad ( $t=0.47$ ,  $p=0.63$ ) como se muestra en la tabla 1 el resto de las variables clínicas fueron similares entre los grupos, pero en el grupo con asma se registró mayor frecuencia de broncoespasmo e ingresos a urgencias.

Tabla 1.- Descripción de las variables clínicas en los grupos de

Variable	Con asma (n= 29)	Sin asma (n= 37)	P
Sexo (Hombres/Mujeres)	16/13	20/17	0.92
Edad (años)	$7.9 \pm 1.8$	$7.7 \pm 1.6$	0.63
Peso (Kg)	$34.4 \pm 15.8$	$34.1 \pm 20.8$	0.93
Talla (cm)	$132.2 \pm 12.9$	$132.2 \pm 12.9$	0.70
Alimentación al seno materno No. (%)	25 (26.3)	29 (53.7)	0.41
Tiempo de duración (meses).	$6.6 \pm 1.5$	$6.9 \pm 1.8$	0.88
Antecedentes patológicos No. %			
Broncoespasmo	21 (72.41)	2 (5.4)	0.04
Neumonía	1 (3.44)	0 (0)	0.37
Dermatitis atópica	3 (10.34)	1 (2.70)	0.49
Hospitalización	10 (34.48)	6 (16.2)	0.8
Visita a Urgencias	12 (41.3)	4 (10.8)	0.004

Tabla 2.- Parámetros espirométricos y niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) en los grupos de estudio.			
Variable	Con asma (n= 29)	Sin asma (n= 37)	p
FVC (L)	1.798 ± 0.46	1.945 ± 0.55	0.25
FVC (%)	93.3 ± 19.2	103.5 ± 13.8	0.01
FEV 1 (L)	1.493 ± 0.35	1.643 ± 0.46	0.15
FEV 1 (%)	86.8 ± 16.0	98.4 ± 12.5	0.002
FEV 1/FVC%	83.9 ± 8.0	84.6 ± 5.8	0.68
Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) (pg/ml)	39.9 ± 29.8	33.0 ± 10.3	0.19

- ❖ Se observó correlación negativa entre la capacidad vital forzada y los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) ( $R = -0.10$ ,  $p = 0.41$ ), pero sin significancia estadística, tanto en el valor absoluto de la FVC como en el porcentaje del predicho.
- ❖ Este mismo comportamiento presentó al correlacionar Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con FEV1 ( $R = -0.07$ ,  $p = 0.55$ ), pero sin significancia estadística. Tampoco se observó correlación significativamente estadística de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) con el FEV1/FVC ( $R = 0.13$ ,  $p = 0.29$ ).
- ❖ En el análisis de regresión múltiple no se observó algún factor que influyera en los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs).

## **11. DISCUSIÓN**

La presente investigación trató de relacionar un biomarcador de inflamación con una prueba de función pulmonar, sin embargo, en nuestra serie no se logró establecer esa correlación, lo cual podría ser explicado porque los sujetos de estudios son niños, en edad escolar, estudiantes de una escuela pública, muchos de ellos no asmáticos y aquellos con diagnóstico de asma no presentaban exacerbaciones.

Además, como se muestra en los resultados de la espirometría, sus valores predichos estuvieron por arriba del límite inferior de la normalidad, lo que puede traducirse clínicamente como adecuada función pulmonar.

Ante una función pulmonar con espirometría normal, es comprensible que la vía aérea no presente obstrucción debida a inflamación y por ende, no correlacionen los valores espirométricos (normales) con los biomarcadores de inflamación.

En este estudio no se observaron diferencias en las concentraciones de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) entre las 2 determinaciones, lo que contrasta con los resultados obtenidos por Basyigit et al. (14) en adultos asmáticos.

Nuestros resultados no permiten evaluar si la concentración de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) sea un parámetro muy sensible para la monitorización de la respuesta al tratamiento del asma infantil.

La ausencia de inflamación podría explicar la no correlación de los valores espirométricos con los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs).

Aún sabiendo que los Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) son un marcador efectivo para el seguimiento del niño asmático y de hecho es un blanco terapéutico por eso existen los fármacos antileucotrienos.

## **12. CONCLUSIONES**

Los síntomas respiratorios, los ingresos al servicio de urgencias, son significativamente más frecuentes en niños con asma.

En ausencia de exacerbaciones por asma, no existe correlación entre niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los parámetros espirométricos.

## **13. RECOMENDACIONES**

Se recomienda continuar con estudios donde se comparen la medición de los niveles de Cisteinil-Leucotrienos (Cys-LTs) y los parámetros espirométricos en niños con y sin exacerbaciones y diferentes estadios de asma.

## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Cuzzo, B., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Leukotrienes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 2.- Hammarström S. (1983). Leukotrienes. *Annual review of biochemistry*, 52, 355–377.
- 3.- Montuschi P. (2010). Papel de los leucotrienos y los modificadores de leucotrienos en el asma. *Farmacéutica (Basilea)*. 3 (6):1792-1811.
- 4.- Linares Segovia B, et al. (2014). Parameters of lung inflammation in asthmatic as compared to healthy children in a contaminated city. *BMC Pulm Med [Internet]*. 2014.
- 5.- Haggerty J, Reid R, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. (2003). Continuity of care: a multidisciplinary review. *BMJ*. 327: 1219-21.
- 6.- Kanaoka Y, Boyce JA. (2014). Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol Res*. 6(4):288-295.
- 7.- García-Río F. (2013). Espirometría. *Archivos de bronconeumología*. Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid. Elsevier.
- 8.- Harriet Lane. (2021). *Manual de Pediatría. Neumología y medicina del sueño*. 22 ed. Elsevier España. Capítulo 25, 586-586.
- 9.- Linares M, Sanchez I, Corrales R, Díaz A, Escobar A. (2000). Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev. Chil. Pediatr*. 71 (3): 228-244.

## 15.- BIBLIOGRAFÍA

- 10.- GEMA. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. (2009); 45 (Supl 2): 1-35 y GEMA 2009. (spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*. Spain. 20 (Supl 1): 1-59. 1
- 11.- Baños. M. (2015). Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en evidencia. *Revista latinoamericana de Patología Clínica. Medicina de Laboratorio*. 62 (3):157-162.
- 12.- Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención; México: Secretaría de Salud; 2008. México: Secretaría de Salud; 2008. México: Secretaría de Salud; 2008.
- 13.- Keding. (2019). Epidemiología del asma. *Enfermedades respiratorias en niños*. 9. Edición. 640-664. Elsevier. Madrid- España.
- 14.- Basyigit, I., Yildiz, F., Ozkara, S. K., Boyaci, H., & Ilgazli, A. (2004). Inhaled corticosteroid effects both eosinophilic and non-eosinophilic inflammation in asthmatic patients. *Mediators of inflammation*, 13(4), 285–291.