



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
CIENCIAS MEDICAS

“FRECUENCIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS E  
INMUNODEFICIENCIAS EN NIÑOS CON ACIDOSIS TUBULAR RENAL”

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:  
DRA. BLANCA MARÍA DEL REFUGIO MORFIN MACIEL

TUTOR:  
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE  
PROGRAMA DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

MÉXICO, D.F., CIUDAD UNIVERSITARIA, ENERO DEL 2015.



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.

## **INDICE:..**

PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	3
RESUMEN.....	3
MARCO TEORICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
MUESTREO.....	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
VARIABLES.....	22
DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES.....	24
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO.....	27
PRESUPUESTO.....	28
CRONOGRAMA.....	28
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	48
ANEXO #1 PROCEDIMIENTOS Y ESTUDIOS.....	61
ANEXO#2 CUESTIONARIO ISSAC NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS.....	67
ANEXO #3 CUESTIONARIO ISAAC NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS.....	70
ANEXO#4 GUIA NICE PARA DIAGNOSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA.....	73
ANEXO#5 CUESTIONARIO PRIDE PARA INMUNODEFICIENCIAS.....	74
ANEXO#6 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	75
ANEXO#7 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO.....	78

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuál es la frecuencia de enfermedades alérgicas e inmunodeficiencias en niños con acidosis tubular renal (ATR)?

## **RESUMEN:**

**ANTECEDENTES:** La ATR es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica secundaria a disfunción tubular renal, que altera los mecanismos que realizan el balance ácido-base. La ATR puede ser primaria o secundaria. Publicaciones recientes sugieren una elevada frecuencia de enfermedades alérgicas y de inmunodeficiencias en niños con ATR. El presente estudio fue diseñado para investigar la frecuencia de éstas asociaciones utilizando cuestionarios validados y estudios paraclínicos.

**OBJETIVOS:** Describir frecuencias de enfermedades alérgicas e inmunodeficiencias en niños con acidosis tubular renal que acudieron al servicio de nefrología del INP.

**DESCRIPCION DEL ESTUDIO:** Observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo. Se incluyeron los niños con ATR <18 años que asistieron a la consulta externa de nefrología del INP durante 24 meses (1° Junio 2012- 31 Mayo 2014). Se les aplicaron cuestionarios ISAAC (The International Study of Asthma and Allergy in Childhood) para la detección de enfermedades alérgicas; la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) para diagnóstico de alergia alimentaria; y el cuestionario PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation) para detección de inmunodeficiencias primarias. En quienes se sospechó enfermedad alérgica se realizaron pruebas cutáneas, pruebas del parche a alimentos y determinación de Inmunoglobulina E total, e IgE específica para alimentos. Las pruebas del parche se revisaron a las 48 y 72 horas. En quienes se sospechó inmunodeficiencia, se realizaron los estudios pertinentes para confirmar su diagnóstico. La frecuencia de enfermedades alérgicas e inmunodeficiencias, se describió en forma global y por separado de acuerdo a cada tipo, en frecuencias y porcentajes

**RESULTADOS:** Se incluyeron 414 pacientes, constituyendo la ATR el 18.7% del total de la consulta de Nefrología, con una edad entre 7 y 204 meses (mediana 57.5). Los tipos de ATR fueron: Distal en 196 niños (47.3%), proximal en 72 (17.4%), mixta en 21 (5.1%) y no determinado en 125 (30.2%). El género predominante fue el masculino 222 (53.6%). La edad de inicio fluctuó entre 1 y 96 meses (mediana 12 m). El rango de bicarbonato sérico entre 10.1-20mEq/L (mediana 18.5). Se sospecho ATR por peso y/o talla baja en 79.5%; y datos clínicos de acidosis en 10.6%. Se encontró ATR primaria en 72.5% y secundaria en 27.5%. En el grupo de ATR primaria, se encontró algún tipo de inmunodeficiencia primaria en el 3.9%. Las enfermedades alérgicas se encontraron en 229 niños (55.3%). La rinitis alérgica en 45.4%, alergia alimentaria en 29.2%, dermatitis atópica en 22.5%, asma en 18.8%, conjuntivitis alérgica en 14.3% y urticaria en 6.8%. Las pruebas cutáneas se realizaron en 148 pacientes siendo positivas en 114 (77%); de ellos el 88.4% presentó alergia a algún alimento. La IgE total se encontró elevada en 33.6%. La quimioluminiscencia (CLIA) se realizó en 125 niños resultando positivo en 101 (80.8%); el reto abierto con alimentos se realizó en

185, siendo positivo en 65% y las pruebas del parche se realizaron en 60 niños siendo positivas en 78%. El 12.1% de niños con ATR presentaron remisión de la ATR durante el periodo estudiado (24 meses).

**CONCLUSIONES:** En niños con peso y talla baja sin una causa evidente debe descartarse ATR. La frecuencia de pacientes con ATR que acuden a hospitales de tercer nivel es elevada. La ATR primaria se asoció a una mayor frecuencia de enfermedades alérgicas que en la población general, no así la ATR secundaria. La frecuencia de inmunodeficiencias en pacientes con ATR fue de 4.3%.

## MARCO TEÓRICO:

### ACIDOSIS TUBULAR RENAL:

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica debido a disfunción tubular que altera los mecanismos que realizan el balance ácido-base del organismo con filtración glomerular normal o menos deteriorada que la función tubular. Siendo los valores del bicarbonato sérico normal entre: 22 y 28mEq/L, un valor de bicarbonato sérico menor de 20mEq/L, se considera altamente sugestivo de ATR, por lo que de observarlo, el diagnóstico debe ser confirmado con estudios paraclínicos.<sup>1</sup>

Tipos:

Es una enfermedad heterogénea, de patogénesis desconocida, que comprende varios subtipos y tiene múltiples causas, siendo muchas de ellas hereditarias. Se han identificado más de 50 mutaciones asociadas a diversos fenotipos.<sup>2</sup> En los adultos, se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes.<sup>3</sup> La ATR se divide en dos grandes grupos: La acidosis tubular distal (ATD) o tipo I y la acidosis tubular proximal (ATP) o tipo II. En la ATD existe disminución en la secreción de iones  $H^+$  y poca regeneración del bicarbonato lo que lleva a acidosis metabólica crónica. En la ATP existe una disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, condicionando bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico. El defecto puede ser único, es decir, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada, denominada síndrome de Fanconi, en el que existe además, glucosuria, hiperaminoaciduria e hiperfosfaturia, que ocasionan hipofosfatemia y raquitismo. Existen dos variantes de la ATD; una de ellas se acompaña de pérdidas importantes de bicarbonato por la orina (ATR tipo III), y la otra se acompaña de hiperkalemia (ATR tipo IV). Tanto la ATP como la ATD pueden ser primarias o idiopáticas y secundarias a distintas enfermedades; las primarias a su vez pueden ser transitorias o permanentes. En los niños la mayor parte de casos son idiopáticos y hereditarios.<sup>1,2,4,5</sup>

Frecuencia:

Se desconoce la incidencia de ATR en México.<sup>4</sup> Se considera una enfermedad subdiagnosticada para algunos autores,<sup>6</sup> y sobrediagnosticada para otros.<sup>4,7</sup> En los países europeos la incidencia es muy baja. En Holanda se calcula una probabilidad de 0.6 casos por 100, 000 recién nacidos vivos.<sup>8</sup> En un estudio reciente realizado en el

Instituto Nacional de Pediatría (INP), se encontró una frecuencia de 88 pacientes diagnosticados por año, representando el 1.25% de los pacientes que acuden a la consulta externa del Instituto.<sup>9</sup> También se reportó en el INP una frecuencia de 35 casos por cada 10,000 expedientes.<sup>10</sup> En el servicio de Nefrología del INP se atiende una población de 400 a 450 niños con ATR, que acuden a consulta cada 4 meses. La ATR más frecuente en los niños es la ATD.<sup>1,2,4,5</sup>

Fisiología de la acidificación renal:

El pH extracelular en condiciones fisiológicas se mantiene en  $7.4 \pm 0.5$ . Los ácidos orgánicos derivan principalmente del metabolismo de los aminoácidos de la dieta, produciéndose en los niños de 2-3mmol/kg/d. La mayoría del ácido producido por el cuerpo se excreta como CO<sub>2</sub> por los pulmones y en orina los hidrogeniones libres son amortiguados por amoniaco, fosfatos y sulfatos (acidéz titulable).<sup>4,11</sup>

Para mantener el pH normal, los riñones realizan dos funciones fisiológicas: reabsorben en el túbulo proximal (TP) el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado y excretan la producción diaria de H<sup>+</sup> en el túbulo colector (TC). El TP reabsorbe el 80% del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado, la rama ascendente de Henle reabsorbe 10% y el túbulo distal otro 10%. De forma que prácticamente no se excreta HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.<sup>4,11</sup> Los mecanismos para la reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado en TP se muestran en la figura 1.

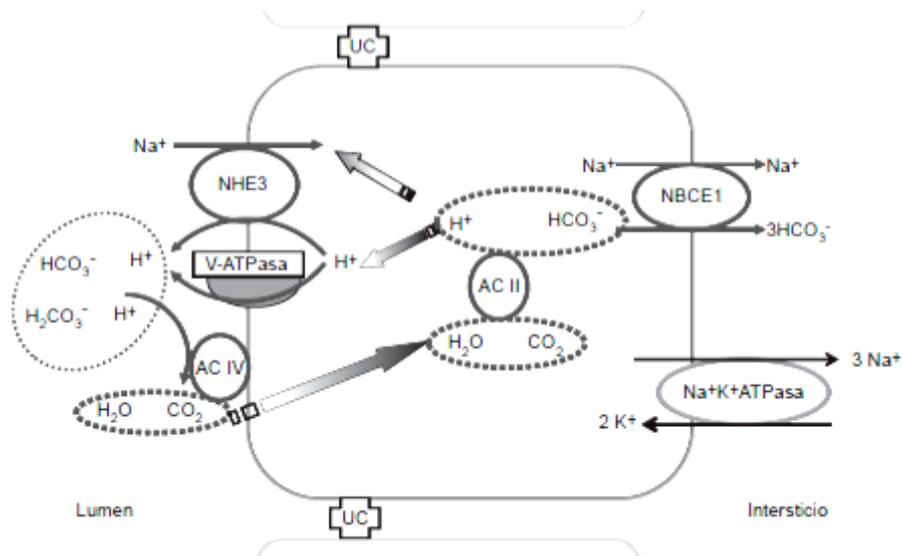


Figura 1. Esquema de la reabsorción de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) en el túbulo proximal. (Tomado de Bibliografía 4)

En el TP el H<sup>+</sup> pasa hacia el lumen secretado por el intercambiador apical Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE-3). El H<sup>+</sup> secretado reacciona con el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado por el glomérulo para formar H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> luminal, el cual se disocia en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, por la anhidrasa carbónica IV unida a membrana apical (CAIV). El CO<sub>2</sub> luminal, difunde libremente a través de la membrana apical por un canal bifuncional agua/gas, acuaporina 1 (AQP1). El CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O intracelulares se recombinan por medio de la anhidrasa carbónica intracitoplasmática tipo II (CAII) para generar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y H<sup>+</sup>. El H<sup>+</sup> se secreta a la luz y el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se transporta al espacio intersticial por el cotransportador Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (NBCE-1) presente en la membrana basolateral.<sup>4,11</sup>

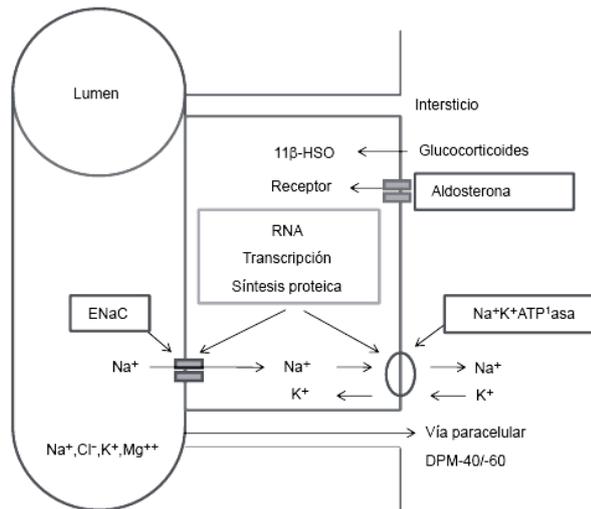


Figura 2. Acción de la aldosterona en la célula principal (Tomado de Bibliografía 4).

La aldosterona ejerce su acción en la célula principal de los túbulos distales después de unirse a su receptor y estimula la síntesis de la bomba sodio/potasio ( $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ ) y los canales de sodio ( $\text{ENaC}$ ). Estas acciones fisiológicas facilitan la reabsorción de sodio y la excreción de potasio y protones en la nefrona distal.<sup>4</sup>

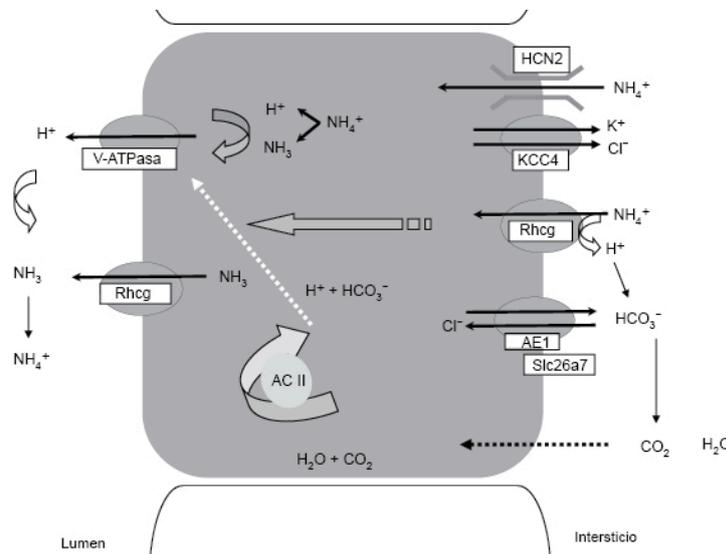


Figura 3.- Túbulo colector de la célula  $\alpha$ -intercalada. Modelo de la excreción de la carga ácida en la orina y la reabsorción de  $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$  en una célula intercalada secretora de ácido (Tomado de Bibliografía 4).

El transporte transcelular de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) se lleva a cabo desde el espacio intersticial hacia el lumen a través de tres vías. El amonio puede captarse por el transportador  $\text{KCC4}$ , el canal de amoníaco  $\text{Rhcg}$  y el canal de amoníaco  $\text{HCN2}$ . El  $\text{HCO}_3^-$  se reabsorbe a través del intercambiador  $\text{AE1}$ . La aldosterona estimula la producción de  $\text{H}^+\text{ATPasa}$  (efecto independiente del metabolismo de  $\text{Na}^+$ ), que transporta los  $\text{H}^+$  al lumen y produce los ácidos titulables, en tanto que los canales de amoníaco  $\text{Rhcg}$  transportan

y excretan el amoníaco en la orina.<sup>4,11</sup>

Las células intercaladas (CI) del túbulo colector modifican el pH urinario, de acuerdo al estatus ácido-base. Las CI- $\alpha$  se identifican por el  $H^+$ ATPasa vacuolar en la membrana luminal y el intercambiador de aniones tipo I en membrana basolateral. Las CI- $\beta$  tienen  $H^+$ ATPasa citoplasmática y basolateral y el intercambiador  $Cl^-/HCO_3^-$ , pendrina, en la membrana apical que secreta el ácido neto. Las CI tipo C expresan pendrina,  $H^+$ ATPasa, transportador de amonio Rhcg en el polo apical, y glicoproteína Rhbg en la membrana basolateral.<sup>11</sup>

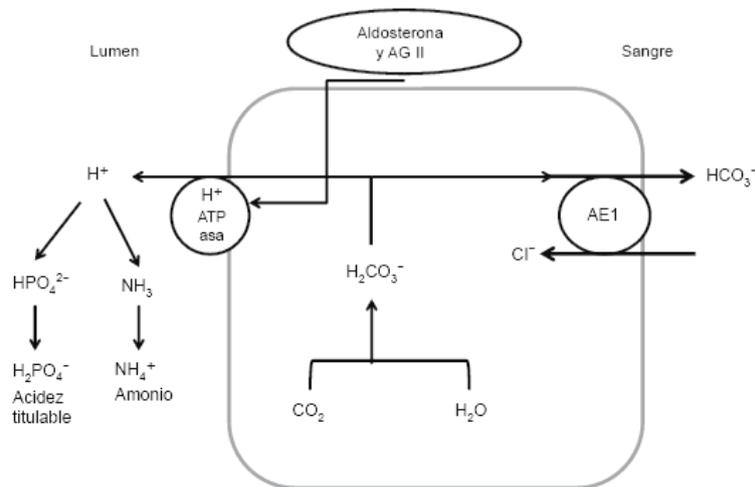


Figura 4.- Secreción de hidrogeniones en la célula  $\alpha$ -intercalada. Se muestra la acción de la aldosterona sobre la  $H^+$ ATPasa. (Tomado de Bibliografía 4)

En cambio, la  $H^+K^+$ ATPasa se regula por la  $[K^+]$  del espacio extracelular. Los protones secretados a la luz tubular de los túbulos colectores se unen a fosfatos y sulfatos para formar la acidez titulable, así como al amoníaco para eliminarse por la orina en forma de amonio ( $NH_4^+$ ).<sup>4</sup>

Los defectos genéticos específicos en los transportadores o en las enzimas involucradas en la reabsorción de bicarbonato o secreción de H determinarán el subtipo de ATR primaria.<sup>11</sup>

#### Cuadro Clínico

El signo predominante es detención en peso y talla.<sup>8,11,12,13</sup> Un estudio europeo propone, que a todo niño  $< 3$  años, con una caída de 1.5 desviaciones estándar en la tabla de peso, se le debe realizar gasometría.<sup>8</sup> Otros síntomas son vómito - generalmente asociado a reflujo gastroesofágico-, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia y propensión a deshidratación por cuadros gastrointestinales recurrentes. Los lactantes presentan retraso en el desarrollo y en la dentición, algunos pueden presentar fiebre sin causa aparente la que se corrige con ingesta de agua. Otros datos clínicos dependen de las anomalías bioquímicas asociadas. En el caso de acompañarse de hipokalemia, presentan hipotonía muscular que tiende a ser progresiva.<sup>1,5</sup> El raquitismo es una manifestación temprana en caso de que la ATP se acompañe de síndrome de Fanconi y tardía en la ATD. La nefrocalcinosis, nefrolitiasis y raquitismo/osteomalacia se observan en la ATD y raramente en la ATP pura.<sup>11,12</sup> La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares ya que muchas de las causas son hereditarias.<sup>2</sup> En el caso de ATR primaria, puede encontrarse el dato de que en la familia existen personas con

talla baja. También la historia deberá incluir administración de medicamentos que pueden producir ATR como inhibidores de la anhidrasa carbónica, aminoglucósidos, anfotericina B, litio, diuréticos ahorradores de potasio, anti-inflamatorios no esteroideos, bloqueadores beta adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ciclosporina.<sup>1,4,10,14</sup>

#### Diagnóstico:

La sospecha de ATR es clínica y se confirma con gasometría, brecha aniónica, electrolitos séricos y urinarios y examen general de orina.<sup>13,14</sup>

Gasometría: Es el examen más importante para confirmar el diagnóstico, mostrando acidosis metabólica, es decir, la causa primaria del trastorno ácido base es el descenso del bicarbonato. La presión parcial de bióxido de carbono ( $pCO_2$ ) se encuentra disminuida como compensación respiratoria y el pH sérico está disminuido o normal dependiendo de la severidad de la acidosis. Una gasometría arterial es el método tradicional de la estimación de la tensión de  $CO_2$  y pH sistémica, para evaluar la ventilación y / o el equilibrio ácido-base. Sin embargo, la muestra arterial puede ser difícil de obtener debido a el movimiento del paciente causado por el dolor asociado con la punción arterial. La gasometría venosa es un método alternativo y conveniente de estimación de  $CO_2$  y pH, por lo que puede usarse una muestra venosa, sin torniquete o liberándolo durante la extracción de sangre, tomando en cuenta que en sangre venosa, el pH es 0.02-0.04 U más bajo, la  $pCO_2$  3-5 mmHg más alta y el  $HCO_3^-$  1-2mmol/L (1mEq) más alto que en la muestra arterial.<sup>14,15</sup> Los valores de bicarbonato sérico menores de 20mEq/L en más de una determinación, son altamente sugestivos de ATR.<sup>10,15</sup>

Acidosis metabólica: Se identifica por  $HCO_3^-$  plasmático bajo (<22-24 mEq/L en niños y <20-22 mEq/L en lactantes) y  $pCO_2$  (<40 mmHg en niños y <35 mm en lactantes), siendo éstos valores adecuados a nivel del mar, ya que los valores son menores a mayor altura. La acidosis se clasifica de acuerdo a la brecha aniónica en plasma o suero.<sup>11,16</sup>

Brecha aniónica (BA). Refleja la diferencia entre los aniones no medibles y los cationes (Na y K). Se obtiene por la siguiente fórmula:  $BA = Na - (Cl + HCO_3^-)$ . Normalmente es de  $12 \pm 4$  mEq/L; sin embargo con métodos modernos que utilizan electrodos selectivos de iones, la brecha aniónica normal es <11mEq/L.<sup>17</sup> Cada laboratorio debe determinar su rango de normalidad ya que los valores de Na y Cl varían con las técnicas de medición.<sup>11</sup> En la ATR la brecha aniónica se encuentra normal lo que permite diferenciar las acidosis por acumulo de diferentes ácidos orgánicos en los que aumentan sus aniones acompañantes como es el caso de la acidosis láctica, diabética o urémica.<sup>16,17,18,19,20,21</sup> Las modificaciones de albúmina y fosfato que reflejan la mayoría de aniones no medidos, así como las concentraciones de calcio y magnesio afectan la BA. La BA cae 0.5mEq/L por cada mg/dL que se reduce el fosfato sérico y 2.3mEq/L por cada g/dL que cae la albúmina sérica.<sup>11</sup>

Electrólitos séricos:  $CO_2$ , Na, K y Cl en suero. La mayoría de los laboratorios clínicos que cuentan con autoanализador miden el contenido total de  $CO_2$  ( $CO_2T$ ) reportándolo como tal o como  $HCO_3^-$ ; para fines prácticos, esta determinación es equivalente ya que el  $CO_2T$  es igual al  $HCO_3^-$  más la suma del  $H_2CO_3$  con el  $CO_2$  disuelto en la sangre que

equivale a 0.03 de la  $p\text{CO}_2$ , es decir, aproximadamente 1 mEq más que la concentración de  $\text{HCO}_3^-$ ; o sea, que si no se cuenta con gasometría, la determinación del  $\text{CO}_2\text{T}$  evalúa el bicarbonato plasmático. La única excepción es la alcalosis respiratoria crónica en la que el  $\text{HCO}_3^-$  se encuentra disminuido como compensación al descenso de la  $p\text{CO}_2$ . El Na, se encuentra normal, pero puede estar disminuido en casos de ATR hiperkalémica asociada a hipoaldosteronismo o a insuficiencia suprarrenal. Las cifras de K, son variables, usualmente se encuentra normal en la ATP sin tratamiento, bajo en la ATD clásica y alto en las ATD hiperkalémicas. Al evaluar el K plasmático debe tomarse en cuenta que en acidosis el K plasmático aumenta debido a que difunde al espacio intracelular en intercambio con hidrogeno. El Cl se encuentra alto lo que caracteriza a las ATR que son hiperclorémicas.<sup>5,11,14,16,19,20,21</sup>

Examen general de orina: En ATP sin tratamiento, normalmente el pH es ácido (5.5) y la densidad urinaria es mayor de 1.020. Con algunas excepciones, el pH urinario permite diferenciar el tipo de acidosis. En la ATP, el bicarbonato sérico se encuentra en el valor umbral o por abajo, el pH urinario es de 5.5 y cuando se da tratamiento con bicarbonato, el pH aumenta en proporción al bicarbonato sérico debido a la bicarbonaturia. En acidosis el pH urinario es ácido y cuando se lleva el bicarbonato a cifras normales, el pH es alcalino (mayor de 7); en la ATD, el pH urinario es mayor de 6 y usualmente mayor de 7 independientemente del nivel de bicarbonato sérico debido a la disminución en la excreción de ácido; en la ATD hiperkalémica, el pH urinario generalmente es menor de 5.5 en acidosis y mayor de 6 con  $\text{HCO}_3^-$  normal. La densidad urinaria puede estar disminuida en caso de que la ATR sea secundaria a nefritis intersticial, nefropatía obstructiva, a algunas causas de Síndrome de Fanconi o cuando existe nefrocalcinosis. El sedimento urinario puede mostrar cristales de oxalato o fosfato de calcio debido a hipercalciuria.<sup>12,13,16,22,23,24</sup>

Calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina: a excepción de cuando existe síndrome de Fanconi en el que el fósforo se encuentra disminuido, el calcio es normal o ligeramente bajo y la fosfatasa alcalina elevada.<sup>11,12,13,21,25</sup>

Creatinina, urea, ácido úrico: Su determinación se usa para valorar la función renal. El más útil es la creatinina, ya que la cifra sérica es constante dependiendo de la edad y desarrollo muscular, incluso, mediante la creatinina en suero se puede calcular la filtración glomerular (FG). La urea se eleva cuando hay disminución de la FG, depleción de volumen o hipercatabolismo. El ácido úrico está generalmente disminuido en la ATP. Puede estar alto cuando ya existe disminución de la FG.<sup>21,26</sup>

Depuración de creatinina. Es la forma de medir la FG más utilizada clínicamente, sin embargo, su exactitud depende de que la orina se colecte adecuadamente y que se anote el tiempo de colección en forma precisa.<sup>21</sup>

Determinaciones urinarias de  $\text{HCO}_3^-$ , Na, K, Cl, Ca, P, creatinina. Pueden efectuarse todas las determinaciones en una orina fresca matutina colectada durante un tiempo corto (aproximadamente 2 horas) o colectarse la orina de 24 horas. En este caso, la determinación de  $\text{HCO}_3^-$  no se efectúa ya que debe realizarse en orina fresca y medirse inmediatamente, o colectarse la orina en condiciones anaeróbicas. En cualquier caso se efectúan determinaciones simultáneas de estas sustancias en el suero.<sup>22,23,24,25,26,27</sup>

HCO<sub>3</sub> (FeHCO<sub>3</sub>). En condiciones normales, cuando existe un bicarbonato plasmático normal o disminuido, prácticamente todo es reabsorbido y no aparece en la orina o solo se excreta una pequeña cantidad. Un índice utilizado para valorar su excreción, es medir la FeHCO<sub>3</sub> que relaciona su excreción con la FG. Normalmente es menor de 2%. En la ATP con bicarbonato plasmático inferior al umbral también es menor a 2%, pero cuando está más alto aumenta siendo mayor de 15% con bicarbonato plasmático normal o alto. En la ATD se encuentra entre 5 y 10%.<sup>23</sup>

Na, K, Cl urinarios: Se usan como método indirecto para medir la excreción de amonio, ya que éste no se determina en orina en la mayoría de los laboratorios clínicos. Dado que el amonio es un catión, se excreta acompañado de un anión, principalmente Cl<sup>-</sup>, reflejando éste, indirectamente la excreción de amonio. El índice utilizado es la brecha aniónica urinaria que se obtiene por la siguiente fórmula:

$$\text{Brecha aniónica urinaria} = (\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$$

Si el resultado es una cifra negativa, es decir, el Cl mayor que la suma de Na y K, indica una excreción suficiente de amonio, por el contrario si el valor es positivo en presencia de acidosis metabólica, indica menor excreción y por consiguiente, la causa de la acidosis. Su disminución puede estar condicionada por dos factores: defectos en su producción o defectos en su transferencia a la orina final. La producción de amonio se encuentra disminuida en casos de disminución de la FG (insuficiencia renal) o por inhibición de la amoniogénesis inducida por hiperkalemia. La transferencia de amonio puede estar alterada por 3 factores: 1) disminución en la absorción de amonio en el asa de Henle secundario a hiperkalemia o deficiencia de aldosterona, 2) alteración en el sistema multiplicador de contracorriente como ocurre en las nefritis intersticiales, 3) disminución en la secreción de hidrogeniones ya sea por alteraciones en las bombas secretoras de hidrógeno, defectos de voltaje o alteraciones de permeabilidad.<sup>25,26,27</sup>

La excreción urinaria de Na y de K está regulada por distintos factores, en términos generales, en la ATD clásica y la acompañada de pérdidas de bicarbonato, el Na y el K urinarios se encuentran elevados, en cambio cuando existe ATR hiperkalémica, la excreción de K está disminuida. La excreción de Na está aumentada en casos de ATR hiperkalémica secundaria a insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo o pseudohipoaldosteronismo.<sup>22,25,26,27</sup>

Ca, P: El calcio se determina con el objeto de valorar si existe hipercalcemia que se observa frecuentemente en la ATD y es causa de nefrocalcinosis. Se puede obtener la excreción de 24 horas siendo lo normal de 1 a 4 mg/Kg, aunque los lactantes pueden excretar hasta 5 mg/Kg. Obviamente, requiere colección de orina con las dificultades inherentes a la misma, por lo que se ha utilizado un índice que es la relación Ca/creatinina que se obtiene dividiendo la concentración urinaria de Ca en mg, sobre la concentración urinaria de creatinina en mg. El límite superior normal en los adultos y escolares es de 0.2, en los preescolares de 0.3 y en los lactantes es mayor, pudiendo ser hasta de 0.6. La calciuria es una guía para valorar la efectividad del tratamiento, ya que desaparece al corregir la acidosis.<sup>11</sup> El fósforo urinario se determina con el objeto de valorar si no está aumentada su excreción como ocurre cuando hay síndrome de Fanconi. Normalmente es mayor de 85%, en caso contrario, indica hiperfosfatemia.<sup>21,25</sup>

Ultrasonido renal: Se efectúa con el objeto de descartar que la acidosis sea secundaria a uropatía o malformación renal. En caso de estar alterado se complementa el estudio con cistouretrografía miccional y urografía excretora. También valora la existencia de nefrocalcinosis.<sup>28,29,30</sup>

Radiografía de huesos largos y edad ósea. Se efectúan en caso de que sospeche desmineralización ósea y para valorar el crecimiento.<sup>10,13</sup>

Pruebas especiales: No se realizan rutinariamente ya que son laboriosas y requieren una metodología especial, estas son la determinación del Tm de bicarbonato, la medición de la capacidad de acidificación renal y la determinación de la pCO<sub>2</sub> urinaria en orina alcalina. En el Servicio de Nefrología se ha propuesto como prueba diagnóstica, en los pacientes sin tratamiento alcalinizante, la colección urinaria en orina de 2 horas, con la determinación simultánea en sangre y orina de pH, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y creatinina. Esta prueba, sirve tanto para el diagnóstico de ATR como para diferenciar el tipo de que se trate, de acuerdo a los signos resumidos en la tabla 1.<sup>23,24,25</sup>

El diagnóstico de ATR se efectúa con la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica normal sin una causa sistémica que la explique. En cuanto al tipo de ATR, se efectúa mediante una combinación de todos los datos referidos anteriormente, como se muestra en la tabla 1. Es importante comentar que este diagnóstico debe efectuarse cuando el niño se encuentra en acidosis ya que si el bicarbonato plasmático es normal por efectos del tratamiento, los datos encontrados se imbrican.<sup>11,13,19</sup>

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de acidosis tubular renal. (Modificado de la bibliografía 11)

<b>CON HCO<sub>3</sub> PLASMÁTICO BAJO</b>				
PARAMETRO	ATP	ATD	ATD CON PERDIDA DE HCO <sub>3</sub>	ATD HIPERKALEMICA
K plasmática	NI o bajo	Bajo	NI o bajo	Alto
K Urinario	NI o alto	Alto	Alto	bajo
pH urinario	< 5.5	>6	>6	< 5.5
Anión gap urinario	Neg. o Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
FE HCO <sub>3</sub>	<2%	<5%	<10%	<5%
Ca Urinario	NI	Alto	Alto	NI o alto
Amonio Urinario	NI	Bajo	Bajo	bajo
<b>CON HCO<sub>3</sub> PLASMÁTICO NORMAL</b>				

<b>CON HCO<sub>3</sub> PLASMÁTICO NORMAL</b>				
K plasmático	NI o ↓	NI o ↓	NI o ↓	NI o ↑
K urinario		↑	↑	↑
pH urinario	> 6	> 6	> 6	> 6
Anion gap urinario	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Fe de HCO <sub>3</sub>	> 15 %	3 a 5 %	5 a 10 %	3 a 5 %
Ca urinario	NI	NI o ↑	NI o ↑	NI
Amonio urinario	NI	↓	↓	↓
Acidez titulable	NI	↓	↓	↓

#### Tratamiento:

El tratamiento es de dos tipos, en primer lugar el etiológico de acuerdo a la causa del síndrome de ATR, y en segundo lugar, el sintomático, encaminado a corregir las alteraciones metabólicas mediante la administración de soluciones alcalinizantes a la dosis necesaria para mantener el bicarbonato plasmático normal, si embargo tienen el inconveniente del sabor desagradable y que cuando se excede de la dosis o no lo requieren ya sea por un diagnóstico equivocado o que desapareció el trastorno, pueden producir alcalosis metabólica y/o sobrecarga de volumen.<sup>4,31,32</sup>

No existen reportes de biopsias renales en niños con ATR, dado que es una enfermedad relativamente benigna y en muchos casos autolimitada. En adultos la ATR se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes como cirrosis biliar primaria, diabetes, hipotiroidismo, etc., y se han demostrado autoanticuerpos contra el túbulo colector.<sup>3,33</sup> No se conoce el mecanismo inmunológico que pudiera estar involucrado, pero cuando la ATR se asocia a autoinmunidad se ha demostrado infiltrado linfocítico de la corteza renal con degeneración tubular característico de un desorden sistémico.<sup>3,33</sup> El Síndrome de Sjögren, se asocia a ATR distal en más del 70% de los casos, y en el 80% de biopsias se encuentra nefritis túbulointestinal crónica con infiltrado intersticial denso de linfocitos, siendo la tinción inmunofluorescente negativa.<sup>34</sup> También se ha demostrado en biopsias ausencia de H-ATPasa.<sup>35</sup>

#### INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

Un pequeño porcentaje de niños con ATR desarrollan deterioro de la función renal. La nefropatía intersticial severa, secundaria a nefrocalcinosis progresiva, lleva a insuficiencia renal crónica poliúrica en la adultez, a 1 de cada 18 pacientes con ATR distal.<sup>12</sup> La insuficiencia renal crónica se divide en 5 estadios dependiendo del deterioro en la filtración glomerular (%FG=ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Los niños con porcentaje de filtración glomerular moderadamente reducido (grado III o mayor), o sea, con filtración glomerular menor del 59% de lo normal fueron excluidos de éste protocolo.<sup>36</sup>

## ENFERMEDADES ALERGICAS:

### ATOPIA:

La atopia es un término usado para describir enfermedades asociadas a incrementos en inmunoglobulina E (IgE). Las personas con atopia tienen una predisposición genética a producir anticuerpos IgE contra antígenos comunes y presentan al menos una enfermedad alérgica, o manifestación clínica de atopia, como son: asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos, urticaria o anafilaxia. Existen diversos factores que favorecen el desarrollo de la atopia, siendo el más importante la historia familiar.<sup>37</sup>

### INMUNOGLOBULINA E (IgE):

La IgE es un anticuerpo producido por las células B, dirigido hacia proteínas alergénicas capaces de desencadenar hipersensibilidad inmediata. La IgE total se encuentra elevada en un 40% de pacientes con enfermedades alérgicas.<sup>38</sup> Para que se inicie la síntesis de IgE, los alérgenos deben encontrarse con las células presentadoras de antígenos en los diferentes epitelios. Esas células migran a los nódulos linfáticos, donde presentan los antígenos procesados a los linfocitos T y B. Las interacciones entre estas células inician respuestas coordinadas por citocinas (IL-4, IL-13) y por moléculas coestimuladoras.<sup>37</sup> Una vez que la IgE es sintetizada y liberada por las células B, ésta se une a los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), localizados en la superficie de las células cebadas y basófilos. También puede unirse a receptores de baja afinidad en linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos. Cuando la IgE se une al receptor FcεRI de la membrana de las células cebadas, quedan expuestos los sitios Fab, que permiten el reconocimiento del antígeno cuando éste se presenta de nuevo. La formación de complejos antígeno-IgE-FcεRI en la membrana celular activa al receptor y se produce la liberación masiva del contenido granular (vasoaminas) y la síntesis posterior de citocinas reguladoras. Estos eventos son los responsables de las diversas fases (temprana y tardía) de las reacciones alérgicas y de la positividad de las pruebas cutáneas.<sup>37,38</sup> Se ha calculado un valor de corte de 100UI/ml para la IgE total, encontrando que el 70% de individuos que tienen valores mayores a ésta cifra, desarrollan alguna enfermedad alérgica.<sup>38</sup>

## ENFERMEDADES ALERGICAS:

Según la Organización Mundial de Alergias (WAO), la prevalencia de enfermedades alérgicas en la población general es del 30 al 40%.<sup>39</sup> Entre éstas tenemos:

### ASMA:

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia, se calcula que la padecen 250,000 niños. Se caracteriza por disnea, sibilancias, rigidez del pecho y tos incoercible. Se calcula que en México afecta del 10 al 12% de los niños,<sup>39</sup> teniendo fluctuaciones importantes en su prevalencia dependiendo principalmente de las condiciones climáticas de cada estado y de las concentraciones polínicas. Es una enfermedad multifactorial, puede estar desencadenada por aeroalérgenos (pólenes,

epitelio de animales, ácaros del polvo, cucaracha, hongos microscópicos) por alimentos, ejercicio, contaminación, etc. Su tratamiento se basa en el uso de broncodilatadores y esteroides inhalados.<sup>40</sup> La prevalencia de asma en la Ciudad de México es del 14.9% en población abierta,<sup>41</sup> mientras que en niños de 6 y 7 años es de 6.8% y de 9.8% para niños de 13 y 14 años.<sup>42</sup> En 1990 Martínez y cols. clasificaron el asma en niños en 3 fenotipos: sibilancias tempranas transitorias, sibilancias persistentes y sibilancias tardías que parecen relacionarse al genotipo de la interleucina 4 (IL-4). Los niños del fenotipo de sibilancias persistentes y tardías presentan historia familiar de alergia, pruebas cutáneas positivas y niveles elevados de IgE. Este fenotipo persiste durante la edad escolar y adolescencia; mientras que el fenotipo transitorio se asocia a enfermedades virales e la infancia, por lo que desaparecen antes de los 3 años.<sup>43</sup>

El diagnóstico de asma se realiza con una historia clínica minuciosa, la exploración física en búsqueda de estigmas atópicos (ojeras, respiración oral, etc.) y se confirma con una espirometría en niños mayores de 6/7 años, la cual mostrará una reversibilidad del broncoespasmo mayor del 12% con el uso de beta 2 inhalados. La reversibilidad en la espirometría es indispensable para hacer el diagnóstico diferencial de asma con otras neumopatías obstructivas. La historia clínica es la piedra angular, pues muchas veces un niño con sibilancias, se encuentra asintomático en el momento de la consulta. La iniciativa ISAAC (anexo 2 y 3)<sup>44</sup> surgió en el año 2000 con el objeto de estandarizar el diagnóstico de enfermedades alérgicas con cuestionarios validados internacionalmente. De acuerdo a ISAAC el diagnóstico de asma se establecerá si contesta en forma afirmativa a las preguntas ¿alguna vez a tenido silbidos en el pecho?, ¿alguna vez le han diagnosticado asma?.<sup>44</sup> Y se confirmará por las pruebas cutáneas y valores de IgE. El asma -dado el concepto de vía aérea común-, suele acompañarse de diversas comorbilidades como rinitis alérgica (RA) en el 70% de pacientes, dermatitis atópica en el 15%, alergia alimentaria en el 12%, reflujo gastroesofágico en el 10% y conjuntivitis alérgica en el 8%.<sup>40</sup>

#### RINITIS ALERGICA:

La rinitis es la inflamación de la mucosa de la nariz, que se caracteriza por síntomas nasales como rinorrea hialina anterior y posterior, estornudos en salva, bloqueo nasal y comezón de la nariz. Estos síntomas ocurren durante dos o más días consecutivos, por más de una hora, la mayoría de los días. Esta condición es inducida por la exposición a alergenos y se debe a una inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE. Los síntomas pueden ser leves, moderados o severos de acuerdo a la intensidad y intermitentes o continuos de acuerdo a la temporalidad, afectando importantemente la calidad de vida de quien la padece. El diagnóstico se realiza con una historia clínica minuciosa, encontrándose en la exploración física hipertrofia de cornetes, pliegue nasal, escurrimiento retranasal profuso, hiperemia de mucosa y maloclusión dental. La rinomanometría puede medir el grado de obstrucción y las pruebas cutáneas, demuestran la sensibilización a los alergenos. La endoscopía nasal se realiza cuando se sospechan alteraciones anatómicas o la existencia de pólipos. Los alergenos desencadenantes de la RA son los mismos que para el asma.<sup>45</sup> De acuerdo a ISAAC (anexo 2 y 3),<sup>44</sup> el diagnóstico de RA se sospechará con 2 preguntas: 1) ¿Su hijo ha tenido problemas nasales como estornudos frecuentes, moco trasparente abundante u obstrucción de la nariz cuando no tiene gripa o catarro?, y 2) ¿alguna vez le han

diagnosticado RA?. El diagnóstico será confirmado con la exploración física, la realización de pruebas cutáneas y la determinación de IgE. La RA se acompaña de diversas comorbilidades: el 50% de los pacientes tienen hiperreactividad bronquial, el 80% otitis media serosa crónica, 27% sinusitis etmoidal y/o maxilar crónica y el 12% pólipos nasales.<sup>45</sup> La prevalencia de rinitis alérgica es del 19.6% en población abierta de la ciudad de México,<sup>41</sup> mientras que en la población pediátrica es de 9.6% en niños de 6 y 7 años y del 10.1% en niños de 11 a 14 años.<sup>46</sup>

#### DERMATITIS ATOPICA.

Es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de la piel que puede asociarse a atopía. Su diagnóstico se basa en criterios mayores como son: prurito, eczema con distribución característica, de predominio facial y en zonas extensoras en niños, dermatitis crónica recidivante e historia personal o familiar de alergia; y en criterios menores, inespecíficos como: xerosis, infecciones cutáneas, pitiriasis alba, ictiosis, queratosis pilaris, dermatografismo blanco, dermatitis inespecífica mano-pie, hiperlinealidad palmar, eczema del pezón, catarata subcapsular anterior, incrementos de Ig E y pruebas cutáneas positivas hasta en un 35% de los pacientes.<sup>47</sup> El estudio ETAC (Early Treatment of the Atopic Children) realizado en 834 niños alemanes, demostró IgE elevada en el 60%, siendo la sensibilización a alimentos la más frecuente.<sup>48</sup> El grupo con mayor prevalencia es la edad escolar y la cara es la zona afectada con mayor frecuencia.<sup>49</sup> Se ha encontrado una prevalencia de dermatitis atópica de 18.7% en población abierta mexicana,<sup>41</sup> y del 15.7% en escolares mexicanos.<sup>49</sup> De sospecharse el diagnóstico de dermatitis atópica, basados en ISAAC (anexo 2 y 3),<sup>44</sup> será confirmado con la exploración física, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica.

#### CONJUNTIVITIS ALERGICA.

Es una enfermedad inflamatoria de la conjuntiva ocular derivada de una respuesta alérgica por sensibilización a alérgenos alimentarios o inhalables. Se caracteriza por prurito ocular, ojo rojo, fotofobia, lagaña blanquecina y edema palpebral. Existen diversos fenotipos de conjuntivitis alérgica algunas inducidas por IgE y otras por inflamación alérgica crónica de la córnea, que pudieran llevar a pérdida de la visión. Las pruebas cutáneas pueden resultar negativas sobretodo en la queratoconjuntivitis vernal y atópica.<sup>39,50</sup> Hasta un 15% de casos de rinitis alérgica, se acompañan de afección conjuntival.<sup>45</sup> La prevalencia de conjuntivitis alérgica en población abierta mexicana es del 17.9%,<sup>41</sup> y sólo existe un reporte del 9.7% en niños veracruzanos de 6 a 14 años de edad.<sup>51</sup> En caso de sospechar conjuntivitis alérgica utilizando los cuestionarios ISAAC (anexo 2 y 3),<sup>44</sup> el diagnóstico será confirmado con la exploración física, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE.

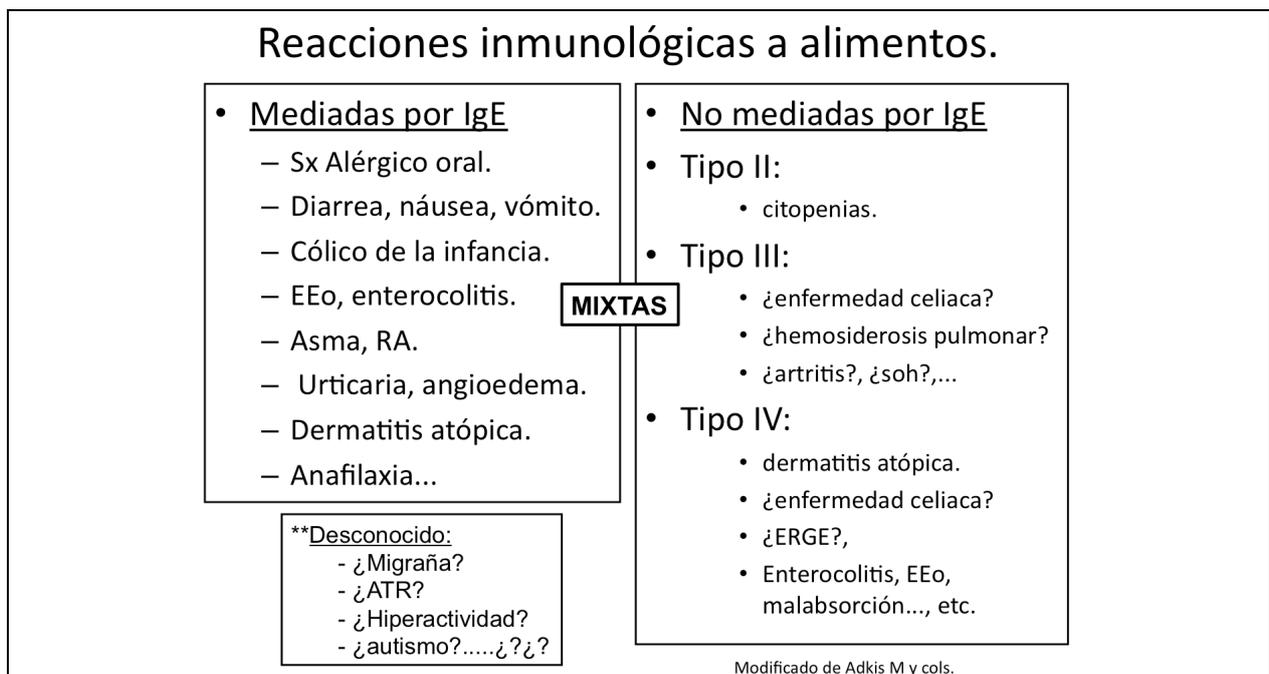
#### ALERGIA A ALIMENTOS.

Es el resultado de la sensibilización a alérgenos alimentarios y que se manifiesta con diversos síntomas en diferentes aparatos y sistemas, originados por hipersensibilidad I, II, III y IV. Las reacciones inmunológicas se denominan arbitrariamente de acuerdo a su

fisiopatología en reacciones mediadas por IgE, no mediadas por IgE y mixtas (tabla 2), pudiendo afectar la piel, el tracto respiratorio o el tracto gastrointestinal dando en éste último diversas manifestaciones como síndrome alérgico oral, esofagitis eosinofílica (EEo), gastritis eosinofílica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), colitis eosinofílica, proctitis.<sup>52,53</sup> Se calcula que entre el 5 y el 8% de los niños padecen de alergia alimentaria (AA).<sup>54</sup> La AA se sospecha utilizando la guía de síntomas NICE (anexo 4)<sup>55</sup> y para apoyar su diagnóstico se utilizan diferentes pruebas, como las pruebas cutáneas con alimentos frescos, pruebas cutáneas con alérgenos comerciales estandarizados, determinaciones séricas de Ig E específica, prueba de supresión y reto a alimentos y pruebas del parche, éstas últimas reflejan la hipersensibilidad retardada. De acuerdo a NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) se define la sensibilización a alimentos, cuando existe una IgE específica  $\geq 0.35$  kU/L para un alérgeno alimentario determinado, considerándose que las alergias alimentarias que ocurren con mayor frecuencia en niños son hacia: leche, huevo, soya, trigo, maíz, arroz, avena, cacahuete y pescado.<sup>52</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de alergia a alimentos es la prueba de supresión y reto del alimento doble ciego (con cegamiento para el niño, padres y médico), que tiene una sensibilidad y especificidad de más del 95%, sin embargo por dificultades técnicas inherentes se ha modificado a la prueba de reto abierto (en la que el médico conoce el alérgeno que se administra). La técnica se realiza en la consulta externa. Consiste en suprimir totalmente durante tres semanas el alimento que se sospecha involucrado en el desencadenamiento del cuadro clínico y posteriormente se hace un reto labial y si no ocurren síntomas tempranos, se reinicia cada alimento por separado, incrementando la dosis en forma paulatina durante un lapso de dos horas. Si los síntomas reaparecen al reintroducir el alimento, se confirma el diagnóstico de alergia alimentaria. La prueba se describe con mayor detalle en procedimientos.<sup>56</sup>

Tabla 2.



## INMUNODEFICIENCIAS:

Las inmunodeficiencias (ID) primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias muy raras, que comprenden alteraciones en el desarrollo y/o función del sistema inmunitario. La OMS las clasifican en 8 grupos dependiendo del fenotipo característico: 1) ID combinada (T y B); 2) ID predominantemente de anticuerpos; 3) otros síndromes; 4) disregulación inmunitaria; 5) defectos en número y/o función de fagocitos; 6) defectos en inmunidad innata; 7) trastornos autoinflamatorios y 8) deficiencias de complemento.<sup>57</sup> Se manifiestan como infecciones recurrentes. Existe un incremento de la susceptibilidad a infecciones en cualquier parte del organismo por alteraciones en la cantidad o calidad de los mecanismos de defensa humoral, celular y/o de barrera. La tabla 3 enumera algunos síntomas sugestivos de la existencia de inmunodeficiencias.

Tabla 3:

Síntomas constantes	Síntomas frecuentes	Síntomas ocasionales
Infecciones crónicas recurrentes Gérmenes no habituales Poca respuesta terapéutica Persistencia de una misma localización	Retraso pondoestatural Infecciones por gérmenes oportunistas Diarrea y/o malabsorción Dermatosis Abscesos Enfermedades alérgicas o autoinmunes	Fiebre mantenida Caída retardada del cordón umbilical Artritis/artralgias Periodontitis/estomatitis Adenopatías Hepatoesplenomegalia Neoplasias de origen linfático

Las ID se asocian frecuentemente con enfermedades alérgicas, pero algunas de ellas en los niños, son transitorias y relacionadas a inmadurez inmunológica. Si se afecta solo la producción de anticuerpos hablamos de una inmunodeficiencia humoral, que puede afectar únicamente la producción de IgA (deficiencia selectiva de IgA), la producción de IgA e IgG (Síndrome de Hiper IgM) o a todas las clases de inmunoglobulinas (agammaglobulinemia ligada al sexo e inmunodeficiencia variable común).<sup>57,58,59</sup>

Las ID humorales son las más frecuentes (especialmente la deficiencia selectiva de IgA), las menos graves y las que mejor responden a tratamientos inmunoestimulantes.<sup>59</sup> Los estudios de frecuencias relativas de las ID primarias han mostrado que la deficiencia de anticuerpos, constituye el 50% del total de las mismas, los defectos celulares el 10%, las deficiencias combinadas de células T y B el 20%, defectos fagocíticos el 18% y los defectos en el complemento el 2%.<sup>57,58,59</sup> En México, las ID primarias se consideran enfermedades subdiagnosticadas. Con excepción de la deficiencia de IgA, la cual se reporta en uno de cada 300 a 400 nacidos vivos, todas las otras formas de ID primaria son raras, con una prevalencia global de aproximadamente uno por cada 10,000 habitantes.<sup>59</sup> Para la detección de inmunodeficiencias en éste protocolo se utilizó el cuestionario internacional PRIDE (Anexo #5), validado recientemente en México.<sup>60</sup>

## ASOCIACIONES ENTRE ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y ACIDOSIS TUBULAR RENAL.

Existen algunos reportes en la literatura médica que asocian diversas enfermedades del tracto urinario con alergia, sin embargo no se ha demostrado una relación causa-efecto.<sup>61</sup> Siendo la función del aparato excretor, la depuración de sustancias corporales, que se realiza por filtración glomerular y secreción tubular, podría explicarse teóricamente la ocurrencia de una sensibilización “in situ” hacia macromoléculas contenidas en el filtrado renal en pacientes con atopia.<sup>62</sup> Así, la inflamación en cualquier nivel de las vías urinarias podría tener un origen inmunológico por respuesta a haptenos conjugados o proteínas alérgicas, originando hipersensibilidad I, II, III, IV, o una combinación de las mismas, de forma que la respuesta celular y/o humoral, desencadenaría reacciones inmediatas o tardías resultando en un evento agudo o en una cascada proinflamatoria sostenida.<sup>62,63</sup> En vejiga y ureteros se ha reproducido experimentalmente la inflamación alérgica, por medio de sensibilización pasiva con alérgenos, demostrándose ante el reto, la liberación de histamina “in situ” y contracción de músculo liso.<sup>64,65</sup> A la fecha, se tiene conocimiento de una elevada frecuencia de asociación de enfermedades alérgicas con síndrome nefrótico,<sup>66</sup> cistitis,<sup>67</sup> infección de vías urinarias y enuresis,<sup>68</sup> pero no se conoce con que frecuencia se asocia la ATR a enfermedad alérgica. Recientemente se encontró un alto índice de sensibilización a alérgenos inhalables y alimentarios en un grupo de 43 pacientes con ATR estudiados en el servicio de Nefrología del INP, con pruebas cutáneas positivas en el 27.9%, y con sensibilización a alimentos demostrada por IgE específica en el 25.6%, así como la presencia de precipitinas para la leche en el 21% de los incluidos. De ellos el 20.9% presentaban síntomas de rinitis alérgica, 13.9% de asma, 7% de dermatitis atópica y 7% de conjuntivitis alérgica.<sup>69</sup>

Las precipitinas IgG específica para leche no son patognomónicas de ninguna enfermedad y títulos bajos pueden estar presente en suero de sujetos normales que ingieren leche, por lo tanto es una prueba de baja sensibilidad y especificidad (65% y 78% respectivamente); sin embargo, en sujetos con sensibilización alimentaria los títulos se encuentran más elevados y en forma más persistente.<sup>52,70,71,72,73</sup> Se piensa que la inmadurez en la barrera del tracto gastrointestinal de los lactantes pudiera permitir el paso de macromoléculas (antígenos alimentarios), hacia la circulación favoreciendo la producción de anticuerpos precipitantes, los cuales generalmente desaparecen con la edad, encontrándose sólo en el 2% de la población general.<sup>71,72</sup> En algunos individuos con predisposición genética se encuentran alterados la tolerancia inmunológica y los mecanismos de barreras que determinan la permeabilidad intestinal. Esto permite el paso de proteínas alimentarias hacia la circulación y la sensibilización del individuo, con la consecuente respuesta inflamatoria.<sup>71</sup> Se han demostrado títulos elevados de precipitinas en diarrea crónica, enfermedad celiaca, fibrosis quística, deficiencia de IgA y Wiskott-Aldrich entre otras enfermedades.<sup>72</sup> Un estudio reciente realizado por alergólogos en 30 niños con ATR distal, se encontró rinitis alérgica en el 83.3%, sibilancias en el 75%, dermatitis atópica en el 25% y urticaria en el 19.4%, demostrándose sensibilización a la leche en el 93%, al huevo en el 60% y al maíz en el 72%.<sup>74</sup> Otro estudio realizado por gastroenterólogos en el INP en 72 lactantes con alergia a la leche -37 menores de 6 meses no ablactados y 36 lactantes entre 7 y 13 meses ablactados-, demostró la presencia de ATR en el 32 y 33% respectivamente.<sup>75</sup> Un estudio reciente realizado en 37 niños menores de 6 meses con alergia a la

proteína de leche de vaca, demostró acidosis tubular renal en el 32%, siendo la ATR transitoria la segunda manifestación clínica en frecuencia después de las gastrointestinales.<sup>6</sup> Los estudios realizados con herramientas diferentes muestran resultados disímboles, sin embargo, aunque no se conoce los mecanismos fisiopatológicos implicados que pudieran relacionar ATR y alergias, la evidencia indica que pudiera existir una elevada frecuencia de asociación entre éstas dos entidades, como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de enfermedades alérgicas en niños con y sin ATR.

Condición	Reportes en niños mexicanos	Niños con ATR Servicio de nefrología INP*	Niños con ATR Clínica de alergia**
Asma	6.8%-9.8%	14%	75%
Rinitis Alérgica	9.6-10.1%	21%	83%
Dermatitis Atópica	15.6%	7%	25%
Alergia a Alimentos	5-8 % (mundial)	26%	33%
Pruebas Cutáneas +	15%	28%	93%
Precipitinas para leche	5%	21%	--
Inmunodeficiencias humorales	1 en 400 IgA		10% IgA2 e IgG4

\*Datos tomados de cita bibliográfica 69. \*\* Datos tomados de cita bibliográfica 74.

#### ASOCIACION ENTRE ATR E INMUNODEFICIENCIAS.

Recientemente se describió una elevada frecuencia de ID humorales en 30 niños con ATR, encontrando que el 10% de ellos tenían deficiencia de IgA2 e IgG4.<sup>74</sup> No se conoce si estas alteraciones inmunológicas son temporales y pudieran normalizarse en los pacientes con ATR transitoria. Coincidentemente, la alergia a alimentos que refleja una falla en la tolerancia inmunológica y que en la mayoría de pacientes se supera con la edad, se encuentra con elevada frecuencia en los pacientes con inmunodeficiencia de IgA.<sup>70</sup>

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente se describió en estudios de muestras pequeñas y con resultados disímboles, una frecuencia elevada de enfermedades alérgicas y de ID humorales en niños con ATR. El presente estudio se efectuó para conocer la frecuencia de enfermedades alérgicas e ID en niños con ATR, con herramientas clinimétricas validadas y paraclínicas, para poder ofrecerles tratamientos integrales.

## **JUSTIFICACIÓN:**

La ATR es una enfermedad subdiagnosticada, que afecta importantemente la calidad de vida del paciente y su familia asociándose a detención de crecimiento y falla en ganancia ponderal, vómito, reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, diarrea, retraso en la dentición, nefrocalcinosis y raquitismo. La principal secuela de una detección tardía es la talla baja. La incertidumbre en el diagnóstico ha motivado la creación de diversos sitios de información no controlada y autoayuda en las redes sociales.

Existen indicios de una frecuencia elevada de enfermedades alérgicas y de ID humorales en niños con ATR, pero los dos estudios que lo describen utilizan herramientas diferentes y muestran resultados disímboles. El presente estudio investigó la frecuencia de ésta asociación utilizando cuestionarios validados y diversos estudios paraclínicos. Consideramos que el determinar ésta frecuencia, favorecerá la difusión del conocimiento de ésta enfermedad entre médicos generales y pediatras; y permitirá ofrecer medidas terapéuticas adicionales que mejorarán el estado clínico del paciente y su calidad de vida al proporcionar un tratamiento integral.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

1. Describir la frecuencia de enfermedades alérgicas y de ID en niños con acidosis tubular renal.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir la frecuencia de enfermedades alérgicas en niños con ATR
2. Describir la frecuencia de ID en niños con ATR.

## **HIPOTESIS:**

La frecuencia de enfermedades alérgicas es elevada en niños con ATR en relación a la población general.

La frecuencia de ID es elevada en niños con ATR en relación a la población general.

## **MATERIAL Y METODO:**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio Observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal.

### **POBLACION:**

**Población objetivo:**

Todos los niños con acidosis tubular

**Población elegible:**

Niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 1º de Junio de 2012 al 31 de mayo del 2014

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:****CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Menores de 18 años
2. Cualquier sexo

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Niños con acidosis tubular renal con síndrome de Fanconi.
2. Niños con insuficiencia renal crónica (Grados III a VI de daño renal)
3. Niños con Enfermedad hepática.

**MUESTREO:**

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de ATR que acudieron al servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría durante el tiempo del estudio y que cumplieron con los criterios de selección.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Los datos reportados sobre la frecuencia de enfermedades alérgicas en niños con ATR, son escasos, en base a ellos, se estimó una frecuencia de enfermedades alérgicas en niños con ATR del 50%, con un un error  $\alpha$  de .05 y un error en estimación de .05:

$$n = ((Z_{1-\alpha/2})^2)(pq)/e^2$$

$$n = ((1.96)^2)(.5*.5) / (.1)^2 = 384 \text{ pacientes}$$

Para las inmunodeficiencias, dada la baja frecuencia de éstas enfermedades, no se hizo cálculo el tamaño de muestra, se decidió incluir a todos los niños con ATR e ID que acudieron al servicio.

## VARIABLES:

Las variables con sus definiciones conceptuales, tipo de variable y escala de medición, se muestran en la tabla 5.

Tabla 5.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad actual en meses	Tiempo en meses que una persona ha vivido desde que nació.	Cuantitativa continua	meses
Sexo	Conjunto de características fenotípicas que distinguen al hombre de la mujer.	Nominal categórica	0= Femenino 1= Masculino
Edad al diagnóstico en meses	Edad en que se detectó la ATR	Cuantitativa continua	meses
Antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca	Historia personal de manifestaciones clínicas al ingerir leche de vaca.	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Motivo de consulta	Causa o síntoma clínico por el cual los pacientes acudieron a la consulta de nefrología.	Nominal categórica	1=peso y/o talla bajos 2= problemas congénitos 3=acidosis, hiperventilación deshidratación
Causa de ATR	ATR idiopática, o secundaria a alguna patología.	Nominal categórica	0=primaria 1=secundaria
Hermano con ATR	Determinar si la enfermedad sigue un patrón hereditario	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Niveles de bicarbonato al diagnóstico	Los valores de bicarbonato sérico en mEq/L	Cuantitativa continua	mEq/L
Nefrocalcinosis	Depósitos de calcio en el tejido renal	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Infecciones respiratorias de	Ocurrencia de catarros, sinusitis u	Nominal	1 = Si

repetición	otitis al menos 6 veces por año.	categoría	0 = No
Asma	Triada de tos, falta de aire y sibilancias.	Nominal categoría	1 = Si 0 = No
Rinitis alérgica	Catarros recurrentes asociados a comezón.	Nominal categoría	1 = Si 0 = No
Conjuntivitis alérgica	Síntomas oculares asociados a comezón.	Nominal categoría	1 = Si 0 = No
Dermatitis atópica	Lesiones cutáneas recidivantes, con prurito intenso.	Nominal categoría	1 = Si 0 = No
Alergia alimentaria	Cuadro gastrointestinal, dérmico o respiratorio relacionado con ingesta de alimentos.	Nominal categoría	1 = Si 0 = No
Urticaria o angioedema	Presencia de ronchas o inflamación de boca, ojos o manos	Nominal categoría	1= Si 0= No
Pruebas cutáneas por punción a alimentos o aeroalergenos	Prueba que se realiza introduciendo alergenos intradérmico.	Nominal categoría	1= Positiva con Pápula >3mm. 0= Negativa.
Sensibilización existente	Enumeración de las pruebas que salieron positivas, que indica a que alergenos el paciente se encuentra sensibilizados	Nominal categoría	1= leche 2= huevo 3= trigo 4=varios y/o oros alimentos 5=inhalantes 6=inhalantes y alimentos
Inmunoglobulina E	Anticuerpo elevado en pacientes con atopia.	Cuantitativa continua	UI/ml
Quimioluminiscencia	Prueba que mide en suero Inmunoglobulina E alergeno específica	Nominal categoría	0=negativa 1=+ a leche 2=+ a huevo 3=+ a trigo 4=+ a varios y/o otros alimentos 5=+ a inhalantes 6=+ a alimentos e inhalantes

Prueba de supresión y reto abierto	Prueba que consiste en suprimir un alimento, para reintroducirlo después	Nominal categórica	0=Negativa 1=Positiva: reaparición de síntomas.
Pruebas del parche para alimentos	Se aplican parches con alimentos preparados con vaselina	Cuantitativa continua	Negativa Eritema Pápula Vesícula
Remisión a alergia a la proteína de la leche	Desaparición de todos los síntomas respiratorios, cutáneos o gastrointestinales relacionados a la ingesta de leche	Nominal categórica	1= Si 2= No
Edad de remisión de la alergia a la leche	Tiempo en meses de vida al cual se presentó la remisión	Numérica continua	Meses
Remisión de la acidosis tubular renal	Normalización de los niveles de bicarbonato sin la administración de terapia alcalinizante	Nominal categórica	1= Si 2= No
Edad de remisión de la acidosis tubular renal	Tiempo en meses de vida al cual se presentó la remisión	Numérica continua	Meses
Inmunodeficiencia	Alteración de los mecanismos de defensa que favorecen las infecciones de repetición por patógenos poco comunes.	Nominal categórica	0= no 1=hipogama-globulinemia transitoria 2=combinada severa 3=secundaria a HIV 4=hiper IgM 5=deficiencia de IgA 6=Wiskott-Aldrich

## DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES.

ANTECEDENTES PERSONALES DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA: Se consideró positivo, ante la existencia de uno de los siguientes síntomas: reflujo gastroesofágico continuo, cólicos, distensión y/o diarrea crónica, si los síntomas cumplían 4 requisitos: 1) que no cedieron con tratamiento específico (p.ej antiácidos y

procinéticos); 2) que persistieron después de haber iniciado el tratamiento alcalinizante para ATR; 3) que desaparecieron totalmente al suspender la leche entera y sus derivados y 4) que los síntomas reaparecieron al administrar leche al paciente.

**CAUSA DE ATR:** Primaria: si no se encontró alguna causa que la explicara. Comorbilidad asociada, si se identificó otra condición patológica además de la ATR, que no favorecen su aparición. Secundaria: si se asoció a algún padecimiento que la explique.

**INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICION:** Cuando un paciente presenta más de 6 episodios anuales de infecciones respiratorias altas.<sup>76</sup>

**NEFROCALCINOSIS:** Es la presencia de depósitos de calcio en el tejido renal, ocasionado por altos niveles de calcio en sangre o en orina, detectado por ultrasonido y que puede aparecer en algunos pacientes con ATR, ya sea al inicio o durante la evolución.<sup>30</sup>

**ASMA:** Presencia de tos, disnea y sibilancias. Reversibilidad del broncoespasmo >12% con el uso de B2 agonistas. Sensibilización a alérgenos.

**RINITIS ALERGICA:** Presencia de rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y/o estornudos, por sensibilización a alérgenos.

**CONJUNTIVITIS ALERGICA:** Presencia de prurito ocular, ojo rojo y lagrimeo por sensibilización a alérgenos.

**DERMATITIS ATOPICA:** Presencia de prurito cutáneo, historia personal o familiar de alergia, dermatitis con distribución característica e historia de remisiones y exacerbaciones.

**ALERGIA ALIMENTARIA:** Presencia de síntomas gastrointestinales o respiratorios relacionados a la ingesta de alimentos a los cuales el paciente se encuentra sensibilizado.

**PRUEBA CUTANEA POR PUNCION A AEROALERGENOS O ALIMENTOS:** Introducción intradérmica de alérgenos presentes en reactivos glicerizados estandarizados por punción con lanceta o dispositivo multitest, así como prueba por punción con alimentos frescos, para medir si existe respuesta de hipersensibilidad a los mismos, lo que se evalúa con la aparición de ronchas mayores de 3mm.

**PRUEBA DE SUPRESION Y RETO.** Prueba que consiste en suprimir el alimento presuntamente implicado en la reacción durante 3 semanas y luego en la consulta externa se realiza un reto labial como se describe en procedimientos. De no ocurrir sintomatología, se retará al alimento presuntamente implicado iniciándolo con dosis bajas que se van incrementando en forma paulatina durante un periodo de dos horas. En caso de aparecer cualquier síntoma gastrointestinal, respiratorio o dérmico en éste lapso, la prueba se suspende y se declara positiva. Los pacientes que presenten el reto inicial negativo, pero presenten sintomatología hasta una semana después del reto, se consideran positivos.

**PRUEBA DEL PARCHE PARA ALIMENTOS:** Aplicación de alimentos al 10% en base glicerizada utilizando cámaras de Finn para evaluar la hipersensibilidad retardada a los mismos, realizándose una primera lectura a las 48 horas y una segunda lectura a las 72 horas. Si existe eritema, eczema o ampollas en el sitio de aplicación, se consideran positivas.

### **DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO:**

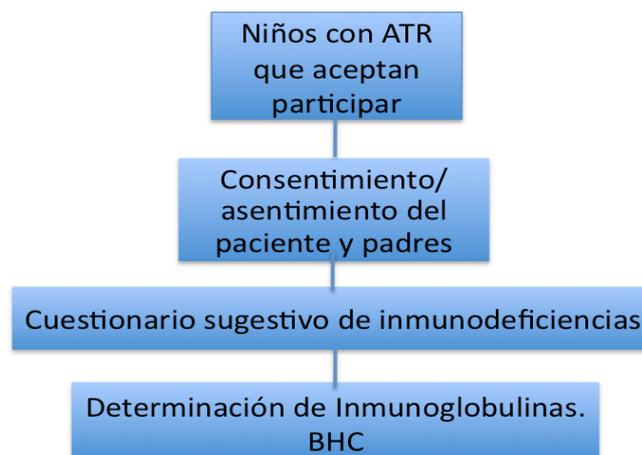
A todos los pacientes que acudieron al servicio de nefrología del INP con diagnóstico de ATR y que aceptaron participar en el estudio y firmaron las Cartas de Consentimiento Informado y/o Asentimiento Informado, se les aplicaron: 1) los cuestionarios ISAAC<sup>44</sup> (niños <12 años contestado por los padres y niños >12 años contestado por ellos mismos) para búsqueda de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica; 2) la escala NICE<sup>55</sup> para alergia alimentaria, y 3) la escala PRIDE<sup>60</sup> para buscar datos sugestivos de inmunodeficiencia. En quienes se sospechó enfermedad alérgica -previa firma de consentimiento/asentimiento informado- se les realizaron las pruebas cutáneas, toma de productos para IgE total, IgE específicas, prueba del parche y prueba de supresión y reto abierta a alimentos. Las pruebas del parche se revisaron a las 48 y 72 horas. El diagnóstico de enfermedad alérgica se integró con los resultados de la exploración física, los cuestionarios y las pruebas ya descritas (figura 1). La evolución de la APLV y de la ATR fueron seguidas en el tiempo (24 meses) para buscar remisiones.

**Figura 1**



En los niños en quienes por clínica y cuestionarios se sospechó inmunodeficiencia primaria, se realizó determinación de inmunoglobulinas séricas y biometría hemática completa (figura 2).

**Figura 2**



### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Las causas de ATR y patologías asociadas se resumieron en frecuencias y porcentajes. La frecuencia de enfermedades alérgicas, se describió en forma global y por separado de acuerdo al tipo de alergia o inmunodeficiencia, con frecuencias y porcentajes.

### **ASPECTOS ETICOS:**

El estudio siguió los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y fue aceptado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría (No. Registro: 077/2012). Consideramos que el estudio fue de riesgo mayor al mínimo debido a que se realizaron las pruebas de alergia, solamente si la enfermedad alérgica estaba totalmente controlada, lo cual minimizó el riesgo de eventos adversos, incluyendo la posibilidad remota de anafilaxia. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos. En caso de encontrarse alguna enfermedad alérgica o inmunodeficiencia, los pacientes fueron derivados para su atención al servicio de Alergia, o a la Clínica de Inmunodeficiencias.

## **FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO:**

Se contó con los pacientes, los recursos humanos, y los insumos para la determinación de IgE total y específica para alimentos y aeroalergenos. Los insumos para las pruebas cutáneas, pruebas del parche y papelería fueron cubiertos por el investigador.

## **PRESUPUESTO**

Recursos humanos: Los investigadores, no cobraron honorarios y realizaron las actividades dentro de su actividad institucional.

Con presupuesto otorgado por Fondos Federales para la Investigación del INP se compraron los reactivos para las siguientes pruebas de laboratorio: IgE total, IgE específica para yema, clara, leche entera, maíz, trigo y soya.

## **CRONOGRAMA**

El cronograma del protocolo se muestra en la tabla 6.

Octubre 2011 a Febrero 2012: Revisión de la literatura y elaboración del protocolo.

Marzo 2012 a Marzo del 2014: Presentación en los seminarios de la Maestría.

Mayo del 2012: sometimiento al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Junio de 2012 a mayo de 2014: Recolección de datos y realización de estudios paraclínicos y de laboratorio.

Junio de 2014 a diciembre de 2014: Análisis de resultados.

Enero 2015: presentación en un Congreso y publicación.

Tabla 6.- Cronograma de realización del protocolo.

	primer semestre 2012	segundo semestre 2012	primer semestre 2013	segundo semestre 2013	primer semestre 2014	Segundo semestre 2014	Primer semestre 2015
Elaboración protocolo	x						
Presentación seminario	x	x	x	x	x		
Sometimiento al Comité de ética	x						
Comité de investigación	x						
recolección datos		x	x	x	x		
recolección resultados		x	x	x	x		
análisis estadístico						x	
presentación en congreso							x
publicación							x

## RESULTADOS:

Durante un periodo de 24 meses se interrogaron a los padres de los pacientes con acidosis tubular renal que acudieron a la consulta externa del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron 414 pacientes, constituyendo la ATR el 18.7% del total de la consulta del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría. Los niños afectados tenían al momento del diagnóstico una edad entre 7 y 204 meses (mediana de 57.5). meses. Los tipos de ATR encontrados fueron: Distal en 196 niños (47.3%), proximal en 72 (17.4%), mixta en 21 (5.1%) y no determinado en 125 (30.2%). El género predominante en forma global fue el masculino 222 (53.6%), siendo en la ATR distal el 56.6% hombres y en la mixta 57.1%. En la ATR proximal y en el grupo no determinado, no hubo diferencias de género. La edad de inicio de la ATR presentó un rango entre 1 y 96 meses, con una mediana de 12 meses. El bicarbonato sérico en el momento del diagnóstico fluctuó entre 10.1 y 19.9 , con una mediana de 18.5mEq/L.

El principal motivo de sospecha de ATR (primera consulta o interconsulta al servicio de nefrología) fue: peso y/o talla baja en 329 (79.5%); datos clínicos de acidosis como hiporexia, vómitos incoercibles, deshidratación, hipotonía, polipnea, infecciones urinarias de repetición o poliuria en 44 (10.6%); y en el 41(9.9%) se realizó el diagnóstico por prueba de escrutinio por sospecha.

Se investigó la etiología de ATR encontrando el tipo primario en el 300 (72.5%) y secundario en 114 (27.5%). En 81 pacientes con la forma primaria (27%), encontramos

diversas condiciones asociadas (tabla 7). En 55 pacientes encontramos doble asociación.

Tabla 7. Condiciones asociadas a ATR primaria (n=81):

CONDICION	NO. DE PACIENTES
Dismorfias menores aisladas	36
Inmunodeficiencias varias	16
Retraso psicomotor leve sin vejiga neurogénica	14
Intestino corto	13
Cardiopatía acianógena	8
Hipotiroidismo congénito	7
Agenesia renal unilateral	4
Síndrome de Turner	3
Síndrome convulsivo	3
Déficit de la atención	3
Hipoacusia neurosensorial asociada	3
Síndrome de Noonan	3
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	2
Síndrome colestásico	2
Hipotonía idiopática	2
Postoperado de cardiopatía cianógena	2
Diabetes insípida	1
Vitiligo	1
Hiperinsulinismo	1
Síndrome de West	1
Lipofuscinosis infantil	1
Síndrome de Down	1
Síndrome de Treacher Collins	1
Hipopituitarismo congénito	1
Hipocalcemia idiopática	1
Displasia miotónica familiar	1

Síndrome de Kartagener	1
Lipodistrofia congénita generalizada	1
Acondroplasia	1
Laringomalasia	1
Anemia de Fanconi	1
Osteogénesis imperfecta	1

En el 3.9%(16) de los niños con ATR, encontramos algún tipo de inmunodeficiencia, siendo: hipogamaglobulinemia transitoria en 11 pacientes (2.7%), inmunodeficiencia combinada severa en dos pacientes (0.5%), síndrome de hiperIgM en un paciente (0.2%), Wiskott- Aldrich en un paciente (0.2%) y deficiencia selectiva de IgA en un paciente (0.2%). Todos ellos tenían ATR primaria. Cuando llegaron al servicio de nefrología, todos tenían ya los diagnósticos de inmunodeficiencia establecidos por el servicio de Inmunología del INP, por lo que no se les solicitaron estudios extras. El 81.8% (9) de los niños con hipogamaglobulinemia transitoria presentaron alguna enfermedad alérgica.

En 30 pacientes se sospecharon condiciones hereditarias, por tener un hermano afectado con ATR en 27 (6.5%) y por sordera neurosensorial en 3 pacientes (0.7%).

La ATR puede ser secundaria a diferentes patologías que la originan. Encontramos 114 pacientes (27.5%) con ATR secundaria. La tabla 8 muestra las patologías identificadas en el grupo estudiado. En el grupo de pacientes con hermano afectado (27), 5 fueron considerados como ATR secundaria, por presentar uropatía obstructiva (2), Silver Rusell (2) e hipoplasia renal unilateral (1).

Tabla 8: Patologías causales de ATR secundaria (n=114). En 8 pacientes encontramos doble asociación:

CAUSA	NO. PACIENTES
Uropatía Obstructiva	66
Síndrome de Silver-Rusell	10
Hiperplasia suprarrenal congénita	10
Cardiopatía cianógena	6
Citopatía mitocondrial	5
Púrpura de Henoch-Schonlein	4
Leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia	3
Esclerosis tuberosa	3
Hipoplasia renal	3

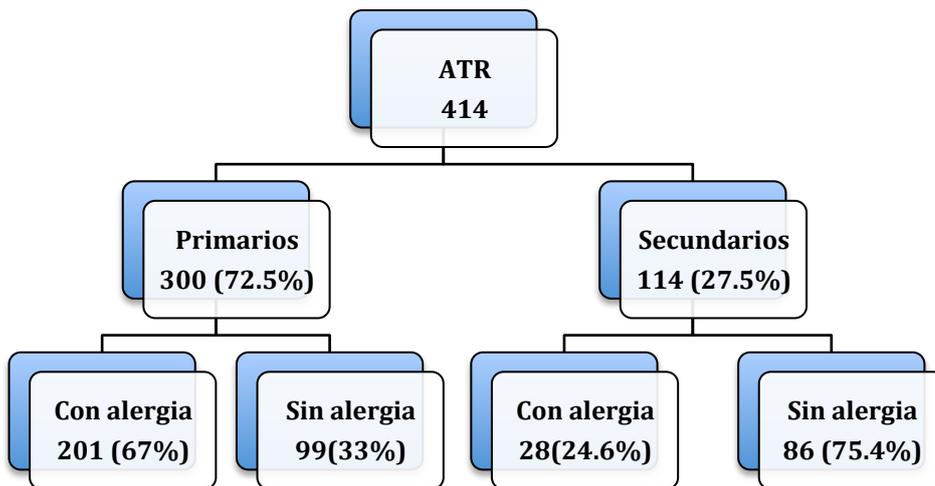
Secuelas de nefritis de causa indeterminada	3
Hipercalciuria idiopática	2
Tumor de Willms en remisión	2
Linfoma no Hodking en quimioterapia	1
Leucemia mielocítica crónica en quimioterapia	1
Drepanocitosis	1
Esferocitosis	1
Síndrome de Ehrles- Danlos	1

Se encontró nefrolitiasis incipiente en 51 niños (12.3%), y en cuatro de ellos (7.8% del grupo), la nefrolitiasis remitió con el tratamiento alcalinizante.

Al momento de la primera consulta, 237 niños (57.2%) refirieron infecciones de vías aéreas altas de repetición. Se interrogaron también antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), encontrándolos positivos en 200 pacientes (48.3%), todos ellos diagnosticados con pruebas de supresión y reto abierta en el servicio de alergia o gastroenterología del INP.

Las enfermedades alérgicas se encontraron en 229 niños (55.3%). La figura 3 muestra la frecuencia de alergia en los pacientes con ATR primaria y en ATR secundaria.

Figura 3. Frecuencia de enfermedades alérgicas en los diferentes tipos de ATR.



La enfermedad alérgica encontrada con mayor frecuencia en los niños con ATR fue la rinitis alérgica (45.4%), seguida de alergia alimentaria (29.2%), dermatitis atópica (22.5%), asma (18.8%), conjuntivitis alérgica (14.3%) y urticaria (6.8%). La tabla 9 muestra la frecuencia de enfermedades alérgicas en los diferentes tipos de ATR.

Tabla 9. Frecuencia de enfermedades alérgicas encontradas en niños con ATR primaria y ATR secundaria.

Enfermedades alérgicas	ATR primaria n=218	ATR secundaria n=114	Total n=414
Rinitis alérgica	55.7% (IC95%: -0.49,0.62,)	18.4% (IC95%: -0.5,0.86)	188 (45.4%)
Alergia alimentaria	36.3% (IC95%: 0.29,0.42)	10.5% (IC95%: -0.45,0.67)	121 (29.2%)
Dermatitis atópica	28% (IC95%: 0.22,0.33)	7.9% (IC95%: 0.03,0.12)	93 (22.5%)
Asma	23% (IC95%: -0.31,0.77)	7.9% (IC95%: 0.03,0.12)	78 (18.8%)
Conjuntivitis alérgica	17.3% (IC95%: 0.12,0.21)	6.1% (IC95%: 0.02,0.09)	59 (14.3%)
Urticaria/ angioedema	9.3% (IC95%: 0.05,0.12)	0	28 (6.8%)

Se encontró coexistencia de más de una enfermedad alérgica en 163 niños (71.2%). La tabla 10 muestra la coexistencia de enfermedades alérgicas en los grupos de ATR.

Tabla 10. Coexistencia de enfermedades alérgicas en niños con ATR primaria y ATR secundaria.

Número de enfermedades alérgicas	ATR primaria	ATR secundaria	Total
1	54 (26.9%)	12 (42.8%)	66 (28.8%)
2	53 (26.4%)	5 (17.9%)	58 (25.3%)
3	50 (24.9%)	9 (32.1%)	59 (25.8%)
4	25 (12.4%)	2 (7.1%)	27 (11.8%)
5	15 (7.5%)	0	15 (6.6%)
6	4 (2%)	0	4 (1.75%)
Número de niños con alergia	201	28	229

Las pruebas cutáneas se realizaron en 148 pacientes (35.7%) y fueron positivas en 114 niños. El resultado por grupo de ATR se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Resultado de las pruebas cutáneas, en los grupos de ATR.

Tipo de ATR	Pruebas cutáneas positivas	Pruebas cutáneas negativas	Total
Primaria	97 (77.6%)	28 (22.4%)	125
Secundaria	17 (73.9%)	6 (27.3%)	23
Total	114	34	148

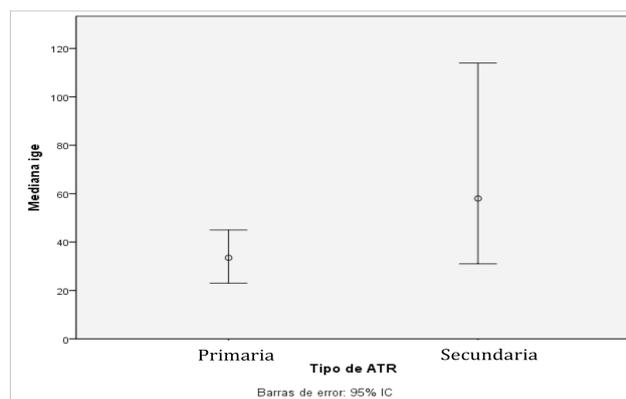
El porcentaje de positividad de las pruebas cutáneas se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Positividad de pruebas cutáneas en niños con ATR (n=114):

Alergenos positivos en prueba cutánea	Porcentaje
Leche exclusivamente	28 (24.6%)
Huevo	8 (7%)
Soya	5 (4.4%)
Arroz	4 (3.5%)
Trigo	4 (3.5%)
Maíz	2 (1.7%)
Varios alimentos, otros alimentos	26 (22.8%)
Alimentos e inhalantes	24 (21.1%)
Sólo inhalantes	13 (11.4%)

La IgE se determinó en 143 pacientes (34.5%) oscilando sus valores entre 1 y 2000UI/ml (mediana de 36UI/ml en ATR primaria y 58UI/ml en ATR secundaria ) [Figura 4]. La IgE total se encontró elevada en 48 pacientes (33.6%), con igual frecuencia en ATR primaria, que secundaria.

Figura 4.- Valores de la mediana de IgE en ATR primaria y secundaria.



La quimioluminiscencia (CLIA) se realizó en 125 pacientes, siendo positiva en 101 (80.8%), con los siguientes resultados: positiva a leche en 33 (32.7%); a otros/varios alimentos en el 33 (32.7%); inhalantes y alimentos en 22 (21.8%) y sólo inhalantes en 13 (12.8%). Los resultados se muestran en la tabla 13.

Tabla 13.- Resultados de la CLIA en pacientes con ATR primaria y secundaria (n=125)

Tipo de ATR	Negativo	Leche	Huevo	Trigo	Varios/otros alimentos	Inhalantes	Inhalantes y alimentos	Total
Primaria	22	29	3	2	21	10	18	105
Secundaria	2	4	0	0	7	3	4	20
Total	24	33	3	2	28	13	22	125

Ochenta y cinco pacientes mostraron positividad conjunta de la prueba cutánea y la CLIA.

La prueba de reto alimentario abierto a alimentos se realizó en 185 pacientes con sospecha de alergia alimentaria y fue positiva en 121 niños (65%), correspondiendo: 101 a la leche, 12 a trigo, 10 a huevo, 8 a soya, 4 a arroz, 4 a zanahoria, 4 a papa, 3 a maíz, 2 a cacahuate, 2 a espinaca, 1 a chayote, 1 a centeno y 1 a cerdo. Setenta y tres niños (60.3%) presentaron síntomas inmediatos y mixtos. La tabla 14 muestra los síntomas inmediatos presentados con la prueba de reto abierta, los cuales remitieron al administrar antihistamínicos y/o salbutamol. La media de sintomatología inmediata fue de 3 síntomas por paciente. El 38.4% (28) de los pacientes con síntomas inmediatos, presentaron al menos un síntoma retardado.

Tabla 14.- Síntomas inmediatos en prueba de reto alimentario (n=73).

Síntomas	Número de pacientes	Síntomas	Número de pacientes
Rinorrea profusa	52	Prurito ocular	21
Obstrucción nasal	38	Eritema dérmico	18
Tos productiva	26	Edema labial	3
Dolor abdominal	24	Taquicardia	2
Vómito/Regurgitaciones	23	Sibilancias	2

Cuarenta y ocho niños (39.7%), iniciaron la sintomatología después de horas a días de la reintroducción del alimento, por lo que los consideramos como hipersensibilidad retardada. La tabla 15 muestra las reacciones retardadas, las cuales remitieron al suspender el alimento presuntamente implicado. La media de sintomatología retardada fue de 3 síntomas por paciente.

Tabla 15.- Síntomas retardados presentados posterior a prueba de reto (n=121).

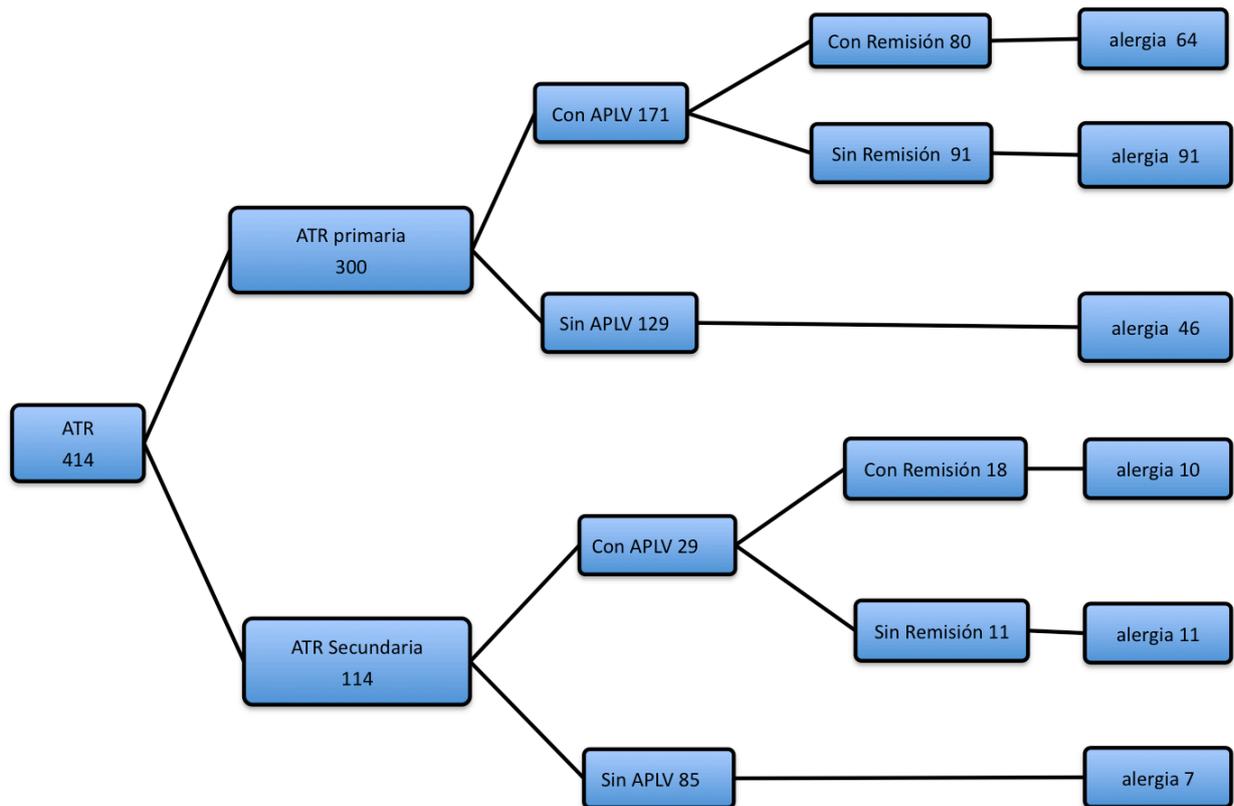
Síntomas	No. de pacientes	Síntomas	No. de pacientes
Reflujo gastroesofágico	78	Hiporexia	6
Distensión abdominal	56	Pujo y/o tenesmo	4
Diarrea	53	Hipo	4
Estreñimiento	37	Eczema	3
Dolor abdominal difuso	22	Urticaria	3
Vómitos	19	Hematoquezia	3
Flatulencia	13	Prurito ocular	2
Dolor tipo cólico	12	Dolor al tragar	2
Asma	8	Neutropenia	2
Rinitis alérgica	7	Prolapso rectal	1
Dolor gástrico	6	Enuresis	1

Las pruebas de parche se realizaron en 72 pacientes, sólo 60 acudieron a las dos lecturas. Fueron positivas en 47 con un promedio de 2.7 pruebas positivas por paciente, siendo a leche 25, clara 24, soya 19, trigo 17, yema 14, maíz 11, arroz 11 y avena en 7.

Se investigó la evolución en el tiempo de los 200 pacientes que habían referido el antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) encontrando: remisión en 98 niños (49%) entre los 12 y 72 meses de vida (mediana 26.5); y persistencia de sintomatología en 102 niños. El porcentaje de remisión fue mayor en el grupo de ATR secundaria (62%) que en el de ATR primaria (46.8%).

La figura 5 muestra la progresión hacia enfermedad alérgica, de acuerdo a la existencia o ausencia de antecedentes de APLV.

Figura 5. Progresión a enfermedad alérgica en niños con antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca en los diferentes tipos de ATR.



Como se observa, el 100% de niños con APLV que no presentó remisión, desarrolló enfermedad alérgica; mientras que en los niños con APLV y remisión, se presentó desarrollo de alergia en el 80% de niños con ATR primaria y 55.6% de niños con ATR secundaria. Finalmente entre los niños sin APLV el desarrollo de alergias fue de 35.7% para ATR primaria y de 8.2% para ATR secundaria.

Durante el periodo de seguimiento (24 meses), 50 pacientes (12.1%) presentaron remisión de la ATR. La remisión se encontró en 40 pacientes con ATR primaria (13.3%) y 10 con ATR secundaria (8.8%). La edad de remisión de la ATR osciló entre 7 y 150 meses (mediana 65.6 meses). No hubo diferencias en la edad de remisión entre el grupo de ATR primaria y secundaria. De los pacientes con remisión, el 52% no presentó enfermedad alérgica y el 48% si la presentó.

## DISCUSION:

La acidosis tubular renal es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, secundario a disfunción tubular.<sup>1</sup> No se conoce su frecuencia en México.<sup>4</sup> Mientras algunos autores opinan que está sobrediagnosticada;<sup>7</sup> otros afirman que pudiera estar subdiagnosticada.<sup>6</sup> El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), que es un hospital de tercer nivel, centro de referencia con un área de influencia aproximada de 18 millones.<sup>77</sup> Se incluyeron un total de 414 niños.

La ATR constituyó el 18.7% del total de la consulta del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, lo que sugiere que es un padecimiento frecuente.

La ATR se manifiesta generalmente antes de los primeros tres años, aunque puede manifestarse en las primeras semanas de vida.<sup>78</sup> Este estudio incluyó niños entre 7 y 204 meses (mediana 57.5), siendo la edad de inicio entre 1 y 96 meses, (mediana 12 meses). En cuanto al género, se ha descrito mayor incidencia de ATR proximal en varones y de ATR distal en mujeres.<sup>79</sup> Nuestros hallazgos fueron diferentes encontrando predominio del sexo masculino en el tipo distal y mixto, sin encontrar diferencias de género en el grupo proximal.

El valor de  $\text{HCO}_3$  sérico, es el examen más importante para confirmar el diagnóstico.<sup>11,15</sup> En el presente estudio, se consideraron valores menores de 20mEq/lt en más de una determinación, obtenidos por gasometría, la cual ofrece valores más fidedignos que otros métodos de determinación.<sup>1, 7,12</sup>

La ATR es una enfermedad heterogénea de patogénesis desconocida, que comprende varios subtipos y múltiples causas.<sup>2</sup> Puede ser distal (tipos I, III y IV), proximal (tipo II) o mixta, dependiendo en que segmento tubular se localiza el defecto.<sup>4,5,80</sup> Este estudio mostró una mayor frecuencia de ATR distal (47.3%), siendo el hallazgo similar a lo descrito por varios autores,<sup>5,80,81</sup> seguido de ATR no determinada (30.2%), ATR proximal (17.4%) y ATR mixta (5.1%). En los pacientes con ATR no determinada, se inició el tratamiento de ATR antes de completar el estudio para clasificarlos. Por cuestiones éticas, no se suspendió el tratamiento para terminar su tipificación, por lo que quedaron como indeterminados.

Entre las manifestaciones frecuentes de ATR se encuentran: retraso en el crecimiento, vómitos, poliuria, deshidratación y nefrocalcinosis.<sup>5,80</sup> En el presente estudio el principal motivo de sospecha de ATR fue: peso y/o talla baja en el 79.5%. Este elevado porcentaje, indica que en todo niño que no aumenta adecuadamente de peso o talla, y en quien se haya descartado otras circunstancias que expliquen éste hallazgo, se debería descartar acidosis tubular renal. Se encontraron además, datos clínicos de acidosis como hiporexia, vómitos incoercibles, deshidratación, hipotonía, polipnea o poliuria en el 10.6%; y en el 9.9% se realizó el diagnóstico por prueba de escrutinio por sospecha, ya fuera por hermano con ATR o por malformaciones renales que condicionaran uropatía obstructiva. En un estudio reciente realizado en el servicio de Nefrología del INP, en 43 niños con ATR primaria,<sup>69</sup> se encontró que el 93% acudieron a consulta por peso bajo; 86% por desaceleración del crecimiento y 88.3% por falta de apetito, cifras ligeramente mayores a las encontradas ahora.

De acuerdo a su origen, la ATR puede ser primaria o secundaria. Los casos primarios se deben a defectos genéticos en el transporte de iones.<sup>2,11</sup> La mayor parte de los casos de ATR en niños son idiopáticos,<sup>5,10</sup> coincidiendo con los hallazgos de éste estudio, donde encontramos el 72.5% de casos primarios. El patrón hereditario se sospechó en 30 niños (7.2%) por sordera neurosensorial (3) y por hermano afectado con ATR (27). La sordera neurosensorial se presenta en la ATR distal hereditaria y se asocia a defectos de la H+ATPasa.<sup>11</sup>

En 81 niños con ATR primaria (27.1%), encontramos diversas dismorfias, síndromes dismorfológicos y otras comorbilidades (tabla 7). Una dismorfia es un defecto congénito menor, que no compromete la forma o funcionalidad y que se presentan de forma

aislada en 3% de recién nacidos. Si coexisten más de 3 anomalías en un individuo, se denomina síndrome dismorfológico, que puede o no tener alteraciones cromosómicas (genopatías). La mitad de los síndromes dismorfológicos se asocian a alteraciones neurológicas y el 25% tiene algún grado de retraso mental.<sup>82</sup> La alta frecuencia de dismorfias, genopatías y comorbilidades en nuestra población, se origina por un sesgo de selección, que se explica por la inclusión de los pacientes en un hospital de tercer nivel de atención.

Lo mismo sucede con las inmunodeficiencias (ID), que se encontraron en un porcentaje muy elevado (3.9%), lo que se explica porque el INP es un hospital de referencia nacional. Todos los pacientes con ID fueron diagnosticados y referidos por la Clínica de Inmunodeficiencias del INP, por lo que no se aplicó el cuestionario PRIDE.<sup>60</sup> Las ID primarias son raras, con una prevalencia global de aproximadamente uno por cada 10,000 habitantes.<sup>58</sup> Se encontraron dos pacientes con inmunodeficiencia combinada severa, uno con síndrome de hiperIgM y otro con Wiskott- Aldrich. Las ID humorales, que son las más frecuentes, las encontramos en 11 pacientes con hipogamaglobulinemia de la infancia, la cual es transitoria y está asociada a inmadurez inmunológica.<sup>57,58,59</sup> La deficiencia de IgA la cual se reporta en uno de cada 300 a 400 nacidos vivos,<sup>57</sup> fue encontrada en un paciente. El desbalance en el sistema inmunológico favorece la coexistencia de atopia e inmunodeficiencia.<sup>58</sup> En nuestro grupo encontramos alguna enfermedad alérgica en el 81.8% de pacientes con hipogamaglobulinemia transitoria, lo cual es similar a los hallazgos encontrados en otro estudio donde se encontró que el 80% tenían atopia y/o alergia alimentaria, postulando que la inflamación intestinal alérgica, pudiera favorecer la pérdida subclínica de proteínas, contribuyendo a la hipogamaglobulinemia.<sup>83</sup> Recientemente se describió una elevada frecuencia de ID humorales en 30 niños con ATR, encontrando que el 10% de ellos tenían deficiencia de IgA2 e IgG4.<sup>74</sup>

En cuanto a inmunodeficiencias secundarias, encontramos dos pacientes con ATR y SIDA de reciente diagnóstico. Se han descrito numerosas nefropatías asociadas a éste síndrome, que pueden afectar los túbulos ocasionando defectos de acidificación.<sup>84</sup> Aunque algunos antivirales y el trimetoprim sulfametoxazol pueden originar ATR, esto es poco frecuente (incidencia de 9%).<sup>85</sup> Los 2 pacientes incluidos no recibían aún tratamiento antiviral, por lo que fueron considerados como ATR primaria.

El 16% de niños en el grupo de ATR primaria, presentaba intestino corto. El síndrome de intestino corto es la suma de alteraciones funcionales que resultan en una reducción crítica de la longitud del intestino, pudiendo ocasionar diarrea crónica, deshidratación crónica, desnutrición y pérdida de peso.<sup>86</sup> Los pacientes con intestino corto, pasan por una fase de "adaptación intestinal" donde la histoarquitectura y función de la mucosa sufre cambios compensatorios para incrementar la absorción de nutrientes.<sup>87</sup> Los pacientes con Intestino corto pueden presentar acidosis láctica por sobrecrecimiento bacteriano, pero es de brecha aniónica (BA) elevada a diferencia de la ATR que cursa con brecha aniónica normal.<sup>87,88</sup> En todos los pacientes incluidos se demostró la BA normal (hipercloremia). Pese a la elevada frecuencia encontrada, no se ha descrito una asociación entre intestino corto y ATR.

Es de notar que en el grupo estudiado, encontramos 7 niños con hipotiroidismo congénito, pues no se ha descrito ésta asociación. Sólo existe una publicación que describe la ATR con hipotiroidismo congénito y múltiples malformaciones.<sup>89</sup> Otras genopatías y comorbilidades fueron encontradas con muy baja frecuencia (tabla 7).

La ATR secundaria es más frecuente en adultos,<sup>3,33</sup> nosotros la encontramos en 114 niños (27.5%). La tabla 8 muestra las entidades que originaron la ATR secundaria. No se conocen los mecanismos responsables del defecto en la acidificación urinaria en las formas secundarias. Algunos casos se han asociado con la fuga retrógrada del H<sup>+</sup> secretado (efecto de gradiente), ausencia de una diferencia transepitelial negativa en el lumen distal (defecto dependiente de voltaje) o un NH<sub>4</sub><sup>+</sup> urinario reducido.<sup>11</sup> En ésta cohorte, 66 pacientes (57.4%) tenían uropatía obstructiva. En éste rubro se incluyeron obstrucción y/o reflujo primario o asociado a vejiga neurogénica.<sup>1,80</sup> Los pacientes con uropatía obstructiva tienen una incapacidad para la acidificación máxima de la orina, porque al tener defectos dependientes de voltaje, tienen impedida la secreción de K<sup>+</sup> por lo que desarrollan ATR distal con hiperkalemia.<sup>11</sup> Se ha reportado que la ATR afecta el 58% de pacientes con hidronefrosis uni o bilateral.<sup>90</sup>

La asociación de ATR con el síndrome de Silver Russell, fue descrita por el servicio de genética del INP, ocurriendo hasta en un 46% de los pacientes.<sup>91</sup> En el grupo estudiado, encontramos éste síndrome en el 8.7% de pacientes y todos presentaban ATR proximal. Otra causa frecuente de ATR secundaria es la hiperplasia suprarrenal congénita que se asocia a ATR tipo IV,<sup>80</sup> la cual fue encontrada en 10 pacientes. En éste caso la hiperkalemia resultante de la deficiencia de aldosterona, reduce la producción de amoniaco en el túbulo proximal, al competir el K<sup>+</sup> con el amonio en los cotransportadores tubulares, reduciendo la excreción urinaria de amoniaco y ácidos titulables.<sup>80</sup> La ATR secundaria a cardiopatías congénitas cianógenas, fue encontrada en 6 niños. Se piensa que está ocasionada por expansión del volumen extracelular de los túbulos, dado por hematocrito elevado y puede corregirse con cirugía cardiaca exitosa.<sup>92</sup>

La citopatía mitocondrial (5 casos), es un defecto en la fosforilación oxidativa, que afecta diversos órganos que dependen de la energía mitocondrial, originando diferentes nefropatías, siendo la más frecuente la ATR proximal.<sup>93</sup>

La púrpura de Henoch Schonlein, que afectó a 4 pacientes, es la vasculitis más frecuente en la infancia y ocasiona nefritis en el 40%,<sup>94</sup> pudiendo dejar como secuela ATR.

La nefrotoxicidad de la quimioterapia está determinada por múltiples factores como: tipo de medicamento, tipo de cáncer, factores individuales y función renal. Puede comprometer el glomérulo, los túbulos, el intersticio o la microvasculatura, dando diversas manifestaciones que pueden dejar como secuela la ATR.<sup>95</sup> En el presente estudio, encontramos ATR asociada a tratamiento de leucemia linfoblástica en 3 pacientes, tumor de Willms en 2; tratamiento de linfoma no Hodking en un paciente y leucemia mielocítica crónica en un caso.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad familiar rara (herencia autosómica dominante), en la que existe defecto en el desarrollo de las estructuras ectodérmicas. El 80% de los casos son esporádicos, asociados a nuevas mutaciones. La triada característica consiste en deficiencia mental, epilepsia y adenoma sebáceo facial.<sup>96</sup> En nuestra cohorte, encontramos 3 pacientes con ésta entidad, en quienes la ATR pudo deberse a la presencia de angiomiolipomas renales, o bien ser consecuencia del tratamiento anticonvulsivo.

La hipoplasia renal, encontrada en 3 pacientes, es causa de ATR porque se asocia a reflujo vesicoureteral grados III y IV.<sup>97</sup>

La hipercalciuria idiopática, que fue encontrada en dos pacientes con ATR secundaria, puede llevar a ATR y nefrocalcinosis.<sup>98</sup> La hipercalciuria idiopática se acompaña de hipocitraturia y pH urinario alto, que favorece la nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis.<sup>11</sup> fue encontrada en dos pacientes con ATR secundaria.

Las mutaciones del gen SLC4A1 que codifican las isoformas del intercambiador de aniones 1 (AE1) originan anomalías en los eritrocitos y/o ATR distal, pudiendo asociarse a ovalocitosis, esferocitosis y hemoglobinopatías como la drepanocitosis y las talasemias.<sup>99,100</sup> En ésta cohorte, encontramos un caso de esferocitosis y uno de drepanocitosis.

El síndrome de Ehlers Danlos, se asocia a riñón de médula en esponja, que se caracteriza por dilatación en los túbulos colectores que originan defectos en la acidificación.<sup>101</sup> Este síndrome fue encontrado en un paciente, en quien se demostró la malformación.

Todos los pacientes con diagnóstico de ATR fueron evaluados con ultrasonido renal, encontrando en la mayoría de ellos dilatación de las pirámides como hallazgo, así como imágenes hiperecóticas, lo cual ya ha sido descrito en ésta enfermedad.<sup>28</sup> La nefrocalcinosis y nefrolitiasis ocurren predominantemente en la ATR distal y en la hipercalciuria familiar idiopática.<sup>29</sup> Se ha descrito el hallazgo de nefrocalcinosis hasta en un 44.4% de niños con ATR distal.<sup>11</sup> En nuestro estudio se encontró con una frecuencia más baja (51 niños, 12.3%), lo que pudiera deberse a una instauración temprana del tratamiento y a que no era muy severa, en cuatro de ellos (7.8%), la nefrocalcinosis remitió con el tratamiento alcalinizante.

Al momento de la primera consulta, 237 pacientes (57.2%) presentaban infecciones de vías aéreas de repetición. Veintitrés de ellos (9.7%) presentaron remisión de las mismas al iniciar el tratamiento alcalinizante. Se sabe que la acidosis altera la función inmune celular: activa a los neutrófilos y retrasa su apoptosis,<sup>102</sup> pero inhibe su quimiotaxis, la bomba respiratoria, su capacidad fagocítica y bactericida.<sup>103</sup> También reduce la secreción de TNF- $\alpha$  por los macrófagos alveolares estimulados por lipopolisacáridos,<sup>104</sup> e impide la citotoxicidad de los linfocitos y su proliferación. En cuanto a la inmunidad humoral, se ha demostrado que la acidez reduce la producción de anticuerpos y activa las proteínas del complemento, pero éstas son de mala calidad.<sup>103</sup> La respuesta inmune defectuosa es característica de algunas acidosis orgánicas, como la cetoacidosis diabética y la metilmalónica, y se ha demostrado que la respuesta inmune se normaliza, al normalizar el pH.<sup>103</sup> En nuestro grupo, el 9.7% de los pacientes con ATR e infecciones respiratorias altas de repetición, refirieron la desaparición de los cuadros infecciosos al iniciar la terapia alcalinizante.

La prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando globalmente. Se calcula que entre el 30 al 40% de la población, padecen una o más enfermedades alérgicas,<sup>39</sup> siendo la más frecuente la rinitis alérgica que afecta al 30% de la población.<sup>105</sup>

La frecuencia de enfermedades alérgicas fue estimada por cuestionarios basados en síntomas, que han sido validados internacionalmente, y cuyas definiciones han sido establecidas por el panel de expertos del ISAAC,<sup>44</sup> lo cual constituye una fortaleza de éste estudio. Las enfermedades alérgicas se encontraron en 229 niños (55.3%), lo que

muestra una elevada frecuencia en niños con ATR. Como podemos observar en la tabla 9, el tipo primario se asoció con más del doble de la frecuencia encontrada en la ATR secundaria (67% vs 24.6%). Como ya se ha descrito en otras poblaciones,<sup>105</sup> la enfermedad alérgica más frecuente fue la rinitis alérgica (45.4%).

La prevalencia de rinitis alérgica en población abierta de la ciudad de México es del 19.6%,<sup>41</sup> mientras que en la población pediátrica varía entre 9.6% y 10.1%.<sup>46</sup> Estas cifras se acercan a la frecuencia encontrada en ATR secundaria (18.4%), pero son casi triplicadas por la frecuencia encontrada en ATR primaria (55.7%). En un estudio previo realizado en el servicio de Nefrología del INP en 43 pacientes con ATR primaria, se encontró rinitis alérgica en el 20.9%.<sup>69</sup> En otro estudio reciente realizado por alergólogos en 30 niños con ATR distal, se encontró rinitis alérgica en el 83.3%.<sup>74</sup>

La segunda enfermedad más frecuente fue la alergia alimentaria (AA). Actualmente se calcula que afecta entre el 2 y 8% de la población, y que está incrementando.<sup>54</sup>

No tenemos datos de prevalencia, ni de incidencia de alergia alimentaria en la República Mexicana.<sup>106</sup> Solo existe un reporte de frecuencia en la consulta de un hospital de tercer nivel en Monterrey, encontrando el 2.7% de pacientes con alergia alimentaria, siendo el 51% niños menores de 5 años.<sup>107</sup> La estimación puntual de prevalencia de alergia alimentaria es difícil, dado que se utilizan diferentes definiciones y metodologías de captura, que se complican con variaciones poblacionales, geográficas, y otros factores. Es por esto que no existen cuestionarios validados internacionalmente.<sup>54</sup>

Para el presente estudio, decidimos utilizar la guía NICE<sup>55</sup> (anexo #4), que fue elaborada en el Reino Unido para favorecer la detección de alergia alimentaria por médicos generales. La guía considera que la alergia puede afectar diversos aparatos y sistemas. El diagnóstico de alergia alimentaria se sospechó con cualquier signo o síntoma presente de los enumerados en la guía y se estableció solo si la prueba de supresión y reto abierto era positiva.

La sospecha diagnóstica de alergia alimentaria (AA) requiere la consideración de aspectos semiológicos, clínicos, paraclínicos y parámetros de laboratorio.<sup>54</sup> En el grupo estudiado encontramos AA de acuerdo a la guía NICE en el 29.2%; siendo la frecuencia mayor a la reportada en la población general,<sup>107</sup> tanto en el grupo con ATR primaria (36.3%), como en el de ATR secundaria (10.5%). Esta elevada frecuencia en niños con ATR, ya ha sido señalada en otros estudios.<sup>69,74</sup> Un grupo mexicano que ha trabajado con ATR y alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) en lactantes durante 35 años, reporta una prevalencia de asociación ATR/APLV del 32% en niños no ablactados y de 33% en niños ablactados.<sup>75</sup> Otro estudio de éste grupo reporta una asociación del 32%, refiriendo a la ATR transitoria, como la segunda manifestación clínica más frecuente por APLV, después de las gastrointestinales.<sup>6</sup> En otro estudio previo realizado en el servicio de Nefrología del INP con pacientes con ATR primaria, no se evaluó la frecuencia de alergia alimentaria, pero se reportaron síntomas sugestivos como náusea o vómito en el 37.2%, reflujo gastroesofágico en el 27.9%, dolor abdominal en el 18.6% y diarrea en el 16.2%.<sup>69</sup>

Claramente la cifra de AA es muy elevada en los niños con ATR. Se ha descrito por numerosos grupos, que la percepción de alergia alimentaria en la comunidad es muy

superior a la prevalencia real, fluctuando entre 12 y 25%,<sup>108</sup> sin embargo ésta percepción regularmente no se sustenta con pruebas diagnósticas objetivas y pudiera deberse a intolerancia alimentaria (p.ej a la lactosa), más que a alergia.<sup>109</sup> Sin embargo, en el grupo estudiado, sólo los niños con prueba de reto alimentario abierto positivo, fueron catalogados como alergia alimentaria, lo que indica que la frecuencia real de AA es elevada en niños con ATR.

En cuanto a la dermatitis atópica, en el Distrito Federal, se ha encontrado una prevalencia de 18.7% en población abierta,<sup>41</sup> y del 15.7% en escolares.<sup>49</sup> En el grupo de ATR estudiado la frecuencia global fue mayor, siendo de 22.5%; con un mayor porcentaje en la ATR primaria (28%); seguida por ATR secundaria (7.9%). En un estudio realizado en pacientes con ATR en el servicio de Nefrología del INP, se encontró dermatitis atópica en el 7%,<sup>69</sup> mientras que en otro estudio realizado por alergólogos, se encontró dermatitis atópica en el 25% de niños con ATR.<sup>74</sup>

Se afirma que el asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia.<sup>40</sup> La prevalencia de asma en la Ciudad de México es del 14.9% en población abierta,<sup>41</sup> mientras que en niños va de 6.8% a 9.8%.<sup>46</sup> El asma fue encontrada en el grupo estudiado en el 18.8% de niños, siendo la frecuencia mayor en el grupo con ATR primaria (23%); mientras que en el grupo con ATR secundaria la frecuencia fue similar a la referida en la población pediátrica (7.9%). En el estudio previo realizado en niños con ATR primaria en el INP, se encontró asma en el 13.9% de pacientes,<sup>69</sup> mientras que en otro estudio realizado en niños con ATR distal, se encontraron sibilancias en el 75% de los pacientes.<sup>74</sup>

La prevalencia de conjuntivitis alérgica en población abierta mexicana es del 17.9%,<sup>41</sup> y sólo existe un reporte de una prevalencia de 9.7% en niños veracruzanos de 6 a 14 años de edad.<sup>51</sup> En el grupo de niños con ATR fue encontrada en el 14.3%, siendo más frecuente en los niños con ATR primaria (17.3%), que en los niños con ATR secundaria (6.1%). Esta última frecuencia es menor a la descrita en población pediátrica.<sup>51</sup> En un estudio previo realizado en 43 niños con ATR primaria, en el servicio de Nefrología del INP se encontró conjuntivitis alérgica en el 7%.<sup>69</sup>

Existen pocos estudios que valoren la prevalencia de urticaria en la población pediátrica mexicana. En el estudio que nos ocupa se encontró una frecuencia global del 6.8%, siendo del 9.3% en ATR primaria. No se presentó ningún caso de urticaria en la ATR secundaria. En un estudio que incluyó 5250 niños, la urticaria se encontró entre las 10 dermatosis más frecuentes en los niños entre 12 y 24 meses, con una prevalencia de 2.2%.<sup>77</sup> La prevalencia de urticaria en población abierta del DF es de 3.2%;<sup>41</sup> mientras que en un estudio realizado en niños con ATR distal, se encontró urticaria en el 19.4% de los incluidos.<sup>74</sup>

La evidencia epidemiológicas demuestra la coexistencia de comorbilidades alérgicas, en un solo individuo. El 50% de casos de rinitis alérgica se acompañan de asma, y el 15% de conjuntivitis alérgica.<sup>51</sup> La dermatitis atópica coexiste con otras alergias entre el 32 y 46% de los casos.<sup>110</sup> El asma, se acompaña de rinitis alérgica en el 70%, dermatitis atópica en el 15%, alergia alimentaria en el 12% y conjuntivitis alérgica en el 8%.<sup>40</sup> La alergia alimentaria también coexiste con otras enfermedades atópicas,<sup>111,112</sup> de hecho, la coexistencia de otras atopias es un criterio diagnóstico de alergia alimentaria.<sup>54, 113</sup>

Un estudio realizado en el INP en niños mexicanos asmáticos, mostró coexistencia con rinitis alérgica en el 71%, dermatitis atópica en el 10.8% y conjuntivitis alérgica en el 9.7%. En el 15% coexistieron 3 enfermedades y en el 1% cuatro.<sup>114</sup> Otro estudio mexicano en población abierta, con una prevalencia de alergia del 42.6%, demostró coexistencia de dos alergias en el 27.4%; de 3 en el 12.2%; de 4 en 5.2% y de 5 en 1.8%.<sup>41</sup>

Nuestros hallazgos son similares a los descritos, ya que encontramos coexistencia de más de una enfermedad alérgica en el 71.2% de niños con ATR. En el 25.3% encontramos dos enfermedades alérgicas; en el 25.8% tres, y en el 20.2% cuatro o más.

La prueba cutánea (PC) es una herramienta esencial para confirmar la sensibilización en enfermedades alérgicas mediadas por IgE. Dependen de la calidad de los extractos alérgicos y los controles; el dispositivo usado para aplicarlas, y su interpretación, la cual debe hacerse 20 minutos después de su colocación. Se consideran positivas con una roncha >3mm con respecto al control negativo.<sup>115</sup> Para alergia inhalatoria, tienen una especificidad entre 70 y 95% y una sensibilidad entre 80 y 97%;<sup>116</sup> mientras que para la rinitis alérgica la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas es del 97-99%.<sup>115</sup> La sensibilidad y especificidad en las PC para alimentos es menor, va de 30-90% y de 20-60% respectivamente, lo que significa que la sensibilización no siempre equivale a alergia clínica.<sup>117</sup> En un grupo de pacientes con ATR primaria estudiados en el servicio de Nefrología del INP las PC fueron positivas en el 27.9%, siendo a ácaros del polvo en 16.3%, leche entera en 14%, clara en 11.6%; trigo, capriola, encino y gato en 9.3%; soya y hongos en el 7% y caseína en el 5%.<sup>69</sup> En el presente estudio, 148 pacientes (35.7%), autorizaron las PC siendo positivas en 114 (77%). No hubo diferencias en los porcentajes de positividad de las PC entre los grupos de ATR primaria y secundaria. Entre los pacientes con PC positiva, ésta fue positiva a alimentos en 67.5%: 24.6% positivos a leche exclusivamente y 42.9% positivos a varios u otros alimentos. El 21.1% tuvieron positividad a inhalantes y alimentos y el 11.4% alergia a inhalantes.

La IgE total se determina como ayuda para el diagnóstico de alergia.<sup>118</sup> Los valores de referencia (1.5-100UI/ml) se muestran en el anexo #1. Una unidad internacional (UI) equivale a 2.4ng de inmunoglobulina.<sup>119</sup> La sensibilidad de la IgE total es muy baja (20-32%) y su especificidad es adecuada (90-95%).<sup>118</sup> La mayor parte de la IgE se fija a sus receptores celulares, por lo que un valor de IgE total, no refleja las concentraciones reales de IgE sérica,<sup>118</sup> además dado que puede producirse por activación policlonal por superantígenos,<sup>120</sup> y por helmintos,<sup>121</sup> los valores de IgE total por si solos no tienen ningún valor.<sup>118</sup> Sólo el 40% de pacientes con alergia tienen valores elevados de IgE, y del 20 al 30% de pacientes alérgicos tienen IgE normal.<sup>122</sup> En el presente estudio, los valores de IgE se determinaron en 143 pacientes oscilando sus valores entre 1 y 2000UI/ml con una mediana de 36UI/ml en ATR primaria y de 58UI/ml en ATR secundaria .

La IgE específica, es producida contra diferentes alérgenos, e indica que el individuo ha sido expuesto anteriormente al alérgeno (sensibilizado). Cada laboratorio establece sus valores de referencia, pues existe una gran variabilidad en las determinaciones;<sup>123</sup> sin embargo, un resultado positivo no siempre correlaciona con la clínica, y el paciente puede no tener síntomas al exponerse al alérgeno.<sup>124</sup> La correlación es aún menor para

alimentos, ya que no se puede definir un solo valor para todos los alérgenos alimentarios.<sup>125,126</sup> Los radioinmunoensayos (RIA) desarrollados desde 1972, han sido modificados con el tiempo. Tiene una sensibilidad para alimentos entre 88 y 90% y una especificidad de 58%.<sup>127</sup> Una de las técnicas que ha surgido, es la quimioluminiscencia (CLIA), cuyo procedimiento se explica en el anexo #1.<sup>128,129</sup> La CLIA se realizó en 125 pacientes, siendo positiva en 101 (80.8%). La CLIA fue positiva a alimentos en el 55.4% de los pacientes; siendo la leche el alérgeno más frecuente en forma individual (32.7%). La CLIA fue positiva a inhalantes y alimentos en 21.8% y sólo a inhalantes en 12.8%. En un grupo de niños con ATR primaria y alergia, se encontró CLIA positiva a alimentos y alérgenos inhalables en el 25.6%.<sup>68</sup> Otro estudio realizado en niños con ATR distal que utilizó IMMUNOCAP para detectar la IgE específica, demostró sensibilización a la leche en el 93%, al huevo en el 60% y al maíz en el 72%.<sup>74</sup> En éste estudio, los mayores porcentajes de positividad se deben a que el IMMUNOCAP tiene una mayor sensibilidad (98%) que la CLIA.<sup>130,131</sup> Por otro lado, ochenta y cinco niños con ATR, mostraron positividad conjunta de la prueba cutánea y la CLIA.

La prueba definitiva para el diagnóstico de alergia alimentaria, es la prueba de supresión y reto. La prueba de reto doble ciego placebo controlado (DCPC), considerada anteriormente como el “estándar de oro”-por sensibilidad y especificidad mayor al 95%-<sup>54,132</sup> es sólo útil para los casos de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, pero se ha criticado su utilidad para hipersensibilidad retardada.<sup>113</sup> La prueba DCPC, confirma la alergia alimentaria, sólo entre el 4 y 10% de pacientes.<sup>54</sup> El reto abierto se realiza fácilmente y se sugiere para pacientes con historias dudosas de alergia alimentaria.<sup>113,133</sup> Dado que se trabajó en un servicio de tercer nivel con pacientes foráneos, se realizó el reto abierto con el alimento sospechoso; la vigilancia extrahospitalaria para reacciones de hipersensibilidad retardada, se realizó llevando diario de síntomas y diario de alimentos muy detallados. En el reto abierto el paciente, puede reconocer abiertamente los alimentos sin cegamiento, por esto se recomienda en lactantes y preescolares, en quienes no existe una influencia psicológica sobre sus síntomas. El resultado es definitivo si el reto es negativo o se producen resultados positivos objetivos; sin embargo para los pacientes que se quejan de síntomas subjetivos –como distensión o dolor abdominal-, que padecen de ansiedad o en los menores que tienen madres muy aprensivas los resultados positivos estarán sesgados y serán muy difíciles de interpretar.<sup>133</sup> La prueba de reto abierto a alimentos se realizó en 185 pacientes y fue positiva en 121 niños. Los síntomas tempranos que se presentaron al reto fueron predominantemente respiratorios (tabla 14), mientras que los síntomas retardados fueron con mayor frecuencia gastrointestinales (tabla 15). Cuarenta y ocho niños (39.7%), iniciaron la sintomatología después de horas o semanas de la reintroducción del alimento, por lo que los consideramos como hipersensibilidad retardada. El resto de pacientes (73) mostraron reacciones inmediatas (60.3%) y de ellos el 38.4% presentaron reacciones mixtas. Los porcentajes de tipo de hipersensibilidad encontrada, son compatibles con los referidos por Sampson,<sup>132</sup> quien describe que la hipersensibilidad tipo I (alergia mediada por IgE) se ve en 60% de casos de niños con alergia alimentaria. Otros autores han encontrado las manifestaciones de hipersensibilidad retardada con mayor frecuencia.<sup>6</sup>

La prueba del parche se realiza para evaluar la hipersensibilidad retardada a alimentos.<sup>134</sup> Se considera la más sensible (90%) como prueba aislada, para alergia retardada.<sup>135,136,137</sup> En estudios en niños con dermatitis atópica se demostró que una

combinación de prueba del parche (PP) a la leche + prueba cutánea; o bien, PP + IgE específica a leche, incrementa la sensibilidad al 100%, siendo semejante a la de la prueba de reto oral. Para el huevo y para el trigo la prueba aislada con mayor sensibilidad es la PP (94%).<sup>136,137</sup> En el presente estudio, las PP se realizaron en 72 pacientes, sólo 60 acudieron a las dos lecturas. Fueron positivas en 47 pacientes con un promedio de 3 pruebas positivas por paciente, siendo a leche 25, clara 24, soya 19, trigo 17, yema 14, maíz 11, arroz 11 y avena en 7.

En cuanto a factores de riesgo para atopia, decidimos investigar el antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), dado que suele ser el primer paso de “la marcha alérgica”, la cual describe la progresión de la enfermedad alérgica durante la niñez.<sup>138</sup> La APLV es la causa más frecuente de alergia alimentaria en niños. En México no se conoce la incidencia de APLV, pero estudios prospectivos en diferentes países sugieren que la APLV se presenta entre 5 y 7% de recién nacidos.<sup>54</sup> Encontramos el antecedente de APLV positivo en 200 niños (48.3%). Esta alta frecuencia en niños con ATR, en parte pudiera explicarse, porque las mutaciones en los transportadores de cloro en ATR distal, disminuyen la secreción ácida gástrica,<sup>139,140</sup> y la hipoacididad a su vez, es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de alergia alimentaria, al impedir la digestión de las proteínas alérgicas, favoreciendo la sensibilización a través de células presentadoras de antígeno del epitelio intestinal.<sup>141,142</sup> Estudios de cohortes desde el nacimiento refieren que la APLV remite en el 51%, dos años después de haber sido diagnosticada, y en el 80% cuatro años después; mientras que la hipersensibilidad retardada, dura varios años más.<sup>143</sup> La remisión en nuestro grupo, se evaluó a los dos años y es muy similar a la descrita, siendo 98 niños (49%), en quienes la APLV remitió entre los 12 y 72 meses de vida. El porcentaje de remisión fue mayor en el grupo de ATR secundaria (62%) que en el de ATR primaria (46.8%).

La historia de APLV se asoció al desarrollo de enfermedades alérgicas. Como se observa en la figura 5, en el 100% de pacientes en quienes la APLV no remitió (102), se desarrollaron enfermedades alérgicas. Es importante notar que del grupo de pacientes en los que la APLV si presentó remisión, desarrollaron alergias en un porcentaje elevado, siendo mayor en los niños de ATR primaria que en los de ATR secundaria (80% vs 55.6%); y en los niños que no tenían antecedentes de APLV, el desarrollo de alergia también fue mayor en ATR primaria (35.7% vs 8.2%).

La APLV se ha descrito en niños con hipogamaglobulinemia,<sup>144</sup> y con otras inmunodeficiencias primarias.<sup>145</sup> Investigando en forma separada el antecedente de APLV en el grupo de inmunodeficiencias, se encontró positivo en los niños con inmunodeficiencia combinada severa, hiperIgM, deficiencia de IgA, así como en el 72.7% (8) de niños con hipogamaglobulinemia.

La naturaleza transitoria de la ATR proximal y distal, en algunas variantes aisladas fue descrita en 1956 como síndrome de Lightwood.<sup>146</sup> y se han descrito múltiples reportes de remisión entre los 5 y 48 meses de evolución.<sup>147,148,149,150</sup> La variante transitoria de ATR proximal se manifiesta en la lactancia, habitualmente en varones. Los síntomas clásicos son retardo en el crecimiento y vómito repetido. Se corrige años después en forma espontánea.<sup>151</sup> No se conoce la fisiopatología en el defecto de acidificación de la ATR transitoria. Se cree que se deben a inmadurez de los transportadores de los túbulos, o actividad de la anhidrasa carbónica.<sup>152</sup>

Rodriguez Soriano siguió por 3 a 9 años a 5 niños con ATR distal primaria. La pérdida de bicarbonato se observó en los primeros años y fue decreciendo con la edad. El crecimiento se normalizó y se frenó la progresión de la nefrocalcinosis, permitiendo reducir la dosis de bicarbonato.<sup>153</sup> En un estudio con seguimiento a 20 años de 19 niños con ATR (63.2% distal; 26.3% proximal y 10.5% tipo IV), todos presentaron una recuperación de la talla con el tratamiento, y el 10.5% presentaron remisión total de la ATR al crecer.<sup>154</sup> Los porcentajes de remisión son similares a los encontradas en nuestro grupo de ATR, donde el 12.1% en un periodo de 24 meses presentó remisión, representando al 13.3% del grupo de niños con ATR primaria y al 8.8% del grupo con ATR secundaria. La edad de remisión de la ATR osciló entre 7 y 15 meses. No encontramos diferencias en la edad de remisión entre el grupo de ATR primaria y secundaria; ni tampoco en la frecuencia de alergia, ya que entre los pacientes con remisión, el 48%% presentó enfermedad alérgica.

### **CONCLUSIONES:**

1. En niños con peso y talla baja sin una causa evidente debe de descartarse ATR.
2. La frecuencia de pacientes con ATR que acuden a hospitales de tercer nivel de atención, es elevada.
3. La ATR primaria se asoció a una mayor frecuencia de enfermedades alérgicas que en la población general, no así la ATR secundaria.
4. La frecuencia de inmunodeficiencias en pacientes con ATR fue del 3.9%.

El presente trabajo encontró una asociación entre enfermedades alérgicas y acidosis tubular renal primaria, lo cual abre nuevas perspectivas que podrán ser exploradas en un futuro con tecnología más precisa como estudios moleculares y asociaciones genéticas.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Laing CM, Unwin RJ. Renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2006;19 (suppl 9):s46-52.
- 2.- Alpert SL. Familial renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl16:s57-76.
- 3.- Konishi K, Hayashi M, Saruta T. Renal tubular acidosis with autoantibody directed to renal collecting-duct cells. *N Eng J Med.* 1994;331(23):1593-94.
- 4.- Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(3):178-194.
- 5.- Rodríguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2160-2170.
- 6.- Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans JA, Cadena-León J, Zapata-Castilleja C, Zárate-Mondragón F, Hernández-Bautista V, Montijo-Barrios E, Cazares-Mendez M. Is there a link between cows milk protein allergy and renal tubular acidosis?. *J Food Allergy.* 2012;1(2):156-162.
- 7.- Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Evaluation of failure to thrive: diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):e463.
- 8.- Mul D, Grote FK, Goudriaan JR, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit SM, Oostdijk W. Should gas analysis be part of the diagnostic workup of short children?. *Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis.* *Horm Res Paediatr.* 2010;74(5):351-7.
- 9.- Manzano-Jimenez A, García de la Puente S, Zaltzman-Giservoich S, Mora-Magaña I. Diagnóstico inicial y frecuencia de acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis del Instituto Nacional de Pediatría, 2009.
- 10.- Garcia de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex.* 2006;27(5):268-78.
- 11.- Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr.* 2014;164(4):691-698.
- 12.- Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian Pediatr.* 2005; 42(4):321-328.
- 13.- Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to Renal Tubular Disorders. *Indian J Pediatr.* 2005;72(9):771-776.
- 14.- Rodríguez-Soriano J. Tubulopatías. En: Rodríguez-Pérez JC, Orte-Martínez LM. *Nefrología Clínica. Normas de actuación clínica en Nefrología. Primera Edición. Publicación del Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces. Bilbao. 1999:177-194.*
- 15.- Theodore, A, Manaker S, Finlay G. (Marzo 20, 2013). Venous blood gases and other alternatives to arterial blood gases. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado el 08-10-12.

- 16.- Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(12): 1121–1136.
- 17.- Kraut JA, Madias NE. Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in clinical Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):162-174.
- 18.- Breen PH. Arterial blood gas and pH analysis. *Clinical Approach and Interpretation. Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19(4):885-906.
- 19.- Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(6):1151-61.
- 20.- Wagner CA, Kovacikova J, Stehberger PA, Winter C, Benabbas C, Mohebbi N. Renal Acid-Base Transport: Old and New Players. *Nephron Physiol.* 2006;103(1):1-6.
- 21.- Clague A, Krause H. The diagnosis of renal tubular acidosis. *Pathology.* 1997;29(1):34-40.
- 22.- Kim S, Lee JW, Park J, Na KY, Joo KW, Ahn C, Kim S, Lee JS, Kim GH, Kim J, Han JS. The urine-blood PCO<sub>2</sub> gradient as a diagnostic index of H<sup>+</sup> ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2004; 66(2):761-767
- 23.-Rocha MG, García de la Puente S. Utilidad de la recolección de orina de 2 horas para el diagnóstico de acidosis tubular renal. Comparación con el Tm de bicarbonato y la capacidad de acidificación urinaria. Tesis de subespecialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. 2002.
- 24.- Igarashi T, Sekine T, Watanabe H. Molecular basis of proximal renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2002; 15,suppl 5: S135-141.
- 25.- García Nieto V, Monge M, Hernández Hernández L, Callejón A, Yanes MI, García Rodríguez VE. Estudio de la capacidad de acidificación renal en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. *Nefrología.* 2003;23(3):219-224.
- 26.- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34(3):571-590.
- 27.- Corey HE, Vallo A, Rodriguez-Soriano J. An analysis of renal tubular acidosis by the Stewart method. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):206-211
- 28.- Schultz PK, Strife JL, Strife CF, McDaniel JD. Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Radiology.* 1991;181(1):163-7.
- 29.- Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol.* 1989;141 (3):731-737.
- 30.- Gómez MR, Calvo CA, Monge RN, Rodríguez RJ. Evaluación y manejo del paciente con nefrolitiasis. *Revista de la SEMG.* 2004;64:291-296.

- 31.- Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 1998;18(3):317-329.
- 32.- Uras N, Karadag A, Karabel M. Is bicarbonate solution tolerated better than Shohl's solution in neonatal renal tubular acidosis? *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):152-153.
- 33.- Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med.* 2013;11:95.
- 34.- Kaltreider HB, Talal N. Impaired renal acidification in Sjögren's syndrome and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1969;12(5):538-541.
- 35.- Kang SH, Kim J, Park JW. Biopsy-proven type 1 renal tubular acidosis in a patient with metabolic acidosis. *Korean J Intern Med.* 2012;27(1):119.
- 36.- Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic Renal Failure, en: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's, Principles of Internal Medicine.* 16ava. Edición. N.Y., E.U.A. Mc Graw Hill, 2005:1650-1653.
- 37.- Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Eng J Med.* 2001;344(1):30-37.
- 38.- Abbas AK, Lichtman AH. B cell activation and antibody production. En: Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and molecular Immunology.* 5a. Edición. Filadelfia, E.U.A., Elsevier Saunders. 2005:189-215.
- 39.- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. World Allergy Organization Press, 2011. Disponible en: [http://www.worldallergy.org/publications/wao\\_white\\_book](http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book)., consultado 24 de septiembre del 2011.
- 40.- Bateman ED, Barnes N, Barnes PJ, Boulet LP, Cru AA, FitzGerald M, Haahtela T, Levy ML, O'Byrne P, Ohta K, Paggiaro P, Pedersen SE, Soto QM, Wong GW, Becker A, Drazen JM, Lemanske RF, Pizichini E, Reddel HK, Sullivan SD, Wenzel SE. Global Initiative for Asthma (updated 2010). Global Strategy for Asthma diagnosis and prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>, consultado el 27 de septiembre del 2011.
- 41.- López Pérez G, Morfin-Maciél BM, Huerta López J, Mejía Covarrubias F, López López J, Aguilar G, Rivera Pérez JL, López Medina L, Vargas F. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(3):72-79.
- 42.- Del Río-Navarro B, Del Río-Chivardi J, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and World regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(4):334-340.
- 43.- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138.

- 44.- ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. [www.isaac.org](http://www.isaac.org) (consultado en octubre del 2012).
- 45.- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. Disponible en: <http://www.wheo.org/docs/ARIA>. Consultado el 27 de septiembre del 2011.
- 46.- Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in school children in the city of Cuernavaca, Mexico. *Salud Pública Mex.* 1997;39(6):497-506.
- 47.- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44-47.
- 48.- Oranje AP, Stalder JF, Taïeb A, Tasset C, de Longueville M. Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. ETAC Study Group . Early Treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(4):177-84.
- 49.- López PG, Morfin MBM, Hernández VT, Barbosa C, Huerta LJ. Prevalence of atopic dermatitis in a group of children in Mexico City. *ACI International.* 2001;13(6):236-41.
- 50.- Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(1):43-58.
- 51.- Vázquez Nava F, Salas Ramírez E, Mogica Mogica J de D, Beltrán Guzmán FJ. Prevalence and risk factors for allergic conjunctivitis in children. Comparative study in two communities. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(2):33-41.
- 52.- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood R, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):798-806.
- 53.- Adkis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):961-8.
- 54.- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307.
- 55.- NICE clinical guideline 116-Food allergy in children and young people. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London Disponible en : [www.nice.org.uk/guidance/CG116](http://www.nice.org.uk/guidance/CG116). Consultado 14 de octubre del 2011.
- 56.- Bindslev-Jensen C. Standardization of double blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy.* 2001;56(Suppl 67):83-85.
- 57.- Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer

A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, PuckJM, Roifman C, Serger R, Wedgwood J. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):771-773.

58.- Ballow M, O'Neil KM. Approach to the patients with recurrent infections. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy. Principles and practice*. Vol. II. 5ª. Edición. Filadelfia, EUA. Mosby, 1998:735-759.

59.- Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama Epidemiológico de las Inmuno-deficiencias Primarias en México. *Rev Alergia Mex*. 2010;57(5):159-163.

60.- Mogica-Martínez MD, Vázquez-Leduc A, Ortega-Martell JA, Gómez-Alonso C, Rodríguez-Orozco A, Rico-Arroyo M, Becerril-Angeles M. Validación de la Escala PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation) para determinar nivel alto de inmunodeficiencia primaria en población mexicana. *Rev Alergia Mex*.2012;59(4):192-198.

61.- Lagrue G, Laurent J. Manifestations rénales d'origine immunoallergique. En: Lagrue G. *Allergologie Medicine Sciences*. 3a. Edición. Paris. Editorial Flammarion, 1992:669-702.

62.- Oehling A. Enfermedades alérgicas de las vías urinarias y del riñón. *Alergología e Inmunología Clínica*. 1a. edición. Madrid: Mc Graw Hill- Interamericana, 1995:425-31.

63.- Wilson CB. Immunologic aspects of renal diseases. *JAMA*. 1992(268);20: 2904-9.

64.- Nakada SY, Saban R, Zine MJ, Uehling DT, Bjorling DE. In vitro passive sensitization of the ureter as a basis for the study of noninfectious ureteral inflammation. *J Urol*. 1998;160(5):1924-7.

65.- Saban R, Haak-Frendscho M, Zine M, Presta LG, Bjorling DE, Jardieu P. Human anti-IgE monoclonal antibody blocks passive sensitization of human and rhesus monkey bladder. *J Urol*. 1997;157(2):689-93.

66.- Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, Rajah SM. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Arch Dis Child*. 1981; 56(7):17-24.

67.- Sánchez Palacios A, Quintero de Juana A, Martínez Segarra J, Aparicio Duque R. Eosinophilic food-induced cystitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1984;12(6):463-469.

68.- Zaleski A, Shokeir MK, y Gerrard JW. Enuresis: familial incidence and relationships to allergic disorders. *Can Med Assoc J*. 1972;106(1):30-31.

69.- Bojórquez-Ochoa A, Morfin-Maciél BM, García-Caballero R. Hernández T, Barbosa C, Zaltzman-Girsevich S. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(2):87-92.

- 70.- Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Good RA, Day NK. Milk precipitins, circulating immune complexes, and IgA deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(7):3387-3389.
- 71.- Peterson RD, Good RA. Antibodies to cow's milk proteins. Their presence and significance. *Pediatrics*. 1963;31(2):209-221.
- 72.- Perrier C, Corthés B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1): 20-28.
- 73.- Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahana SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):545-552.
- 74.- Estrada-Reyes E, Morfin-Maciél B, Medeiros-Domingo M. Renal tubular acidosis, food allergy, IgA and IgG deficiency in Mexican children. *Clin Transl Allergy*. 2011,1(Suppl1):111.
- 75.- Cervantes Bustamante R, Zapata Castilleja CA, Hernández Bautista V, Zárate Mondragón F, Sánchez Pérez M, Montijo Barrios E, Cadena León JF, Cázares Ménez M, Ramírez Mayans JA. Utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas para alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con acidosis tubular renal. *Rev Enf Infecc Ped*. 2011;34(96):147-153.
- 76.- Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJ. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(10):1201-1206.
- 77.- Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castañón P, Ruiz-Maldonado R. Common dermatoses in children referred to a specialized pediatric dermatology service in Mexico: A comparative study between two decades. *International Scholarly Research Network* 2012:351603 consultado en octubre 10 del 2014.
- 78.- López Luzardo M. Acidosis tubular renal. Diagnóstico y tratamiento médico. Publicaciones Sociedad Latinoamericana de Nutrición. Disponible en: <http://www.slan.org.ve/descargas/Acidosis%20tubular%20renal.%20Diagnostico%20y%20tratamiento%20médico.pdf>. Consultado 10 de enero 2013.
- 79.- Edelmann CM Jr. Renal tubular acidosis. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1974;10(4):100-103.
- 80.- Velázquez Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(6):502-508.
- 81.- Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine*. 1988;67(2):84-99.
- 82.- Kalter H. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet*. 1998;35(8):661-665.
- 83.- Walker AM, Kemps AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient

hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child. 1994;70(3):183-186.

84.- Strauss J, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Pardo V. Human immunodeficiency virus nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(2):220-225.

85.- Chakraborty R, Uy CS, Oleske JM, Coen PG, McSherry GD. Persistent non-gastrointestinal metabolic acidosis in pediatric HIV-1 infection. *AIDS*. 2003;17(5):673-677

86.- Valdovinos D, Cadena J, Montijo E, Zárate F, Cazares M, del Toro E, Cervantes R, Ramírez-Mayans J. Síndrome de intestino corto en niños: actualidades en el diagnóstico y manejo. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(3):130-140.

87.- Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):53-68.

88.- Laphome S, Pereira-Fantini PM, Fouhy F, Wilson G, Thomas SL, Dellios NL, Scurr M, O'Sullivan O, Ross RP, Stanton C, Fitzgerald GF, Cotter PD, Bines JE. Gut microbiol diversity is reduced and is associated with colonic inflammation in a piglet model of short bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2013;4(3):212-221.

89.- Nili F, Akbari-Asbaghe P, Oloomi-Yazdi Z, Hadjizadeh N, Nayeri F, Amini E, Bahremand S. Wide spectrum of clinical features in a case of arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome. *Arch Iran Med*. 2008;11(5):569-572.

90.- Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G, Gosalbez R, Montané B, Strauss J. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis. *J Urol*. 1996;155(2):660-663.

91.- Alvarenga R, González del Angel A, del Castillo V, García de la Puente S, Maulén I, Carnevale A. Renal tubular acidosis in the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;56(2):173-175.

92.- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Chouza M, Castillo G. Proximal renal tubular acidosis in the tetralogy of Fallot. *Acta Paediatr Scand*. 1975;64(4):671-674.

93.- Niaudet P, Rötig A. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(3):368-373.

94.- Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velazco Y, Romero-Navarro B, Valverde- Rosas S, García-Roca P, Gomezchico-Velazco R, Ramón-García G, Carreño- Manjarrez R, Maldonado R, Velásquez-Jones L, Medeiros.Domingo M. Púrpura de Henoch-Schönlein. Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006;63:314-321.

95.- Prada M, Gastelbondo R, González LE, Espitaletta Z, Garcés S. Nefrotoxicidad por quimioterapia. *Arch Latin Nefr Ped*. 2011;11(3):112-135.

96.- Radó JP, Haris A. Metabolic bone disease (anticonvulsivant osteomalacia) and

renal tubular acidosis in tuberous sclerosis. *Intern Med.* 1993;32(7):574-579.

97.- Blum G, Orbe F, Barat A, Lerma JL, Hernando L, Casado S. Evolución de la función renal en pacientes con hipoplasia renal segmentaria e hipertensión. *Nefrologia.* 1994;14(5):574-579.

98.- Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med.* 1979;67(3):385-391.

99.- Sinha R, Agarwal I, Bawazir WM, Bruce LJ. Distal Renal tubular acidosis with hereditary spherocytosis. *Indian Pediatr.* 2013; 50(7):693-695.

100.- de Santis Feltran L, de Abreu Carvalhaes JT, Sesso R. Renal complications of sickle cell disease: managing for optimal outcomes. *Paediatr Drugs.* 2002;4(1):29-36.

101.- Levine AS, Michael AF Jr. Ehlers-Danlos syndrome with renal tubular acidosis and medullary sponge kidneys. A report of a case and studies of renal acidification in other patients with the Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* 1967;71(1):107-113.

102.- Trevani AS, Andonegui G, Giordano M, López DH, Gamberale R, Minucci F, Geffner JR. Extracelular acidification induces human neutrophil activation. *J Immunol.* 1999;162(8):4849-4857.

103.- Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol.* 2001;69(4):522-530.

104.- Heming TA, Davé SK, Tuazon DM, Chopra AK, Peterson JW, Bidani A. Effects of extracelular pH on tumour necrosis factor-alpha production by resident alveolar macrophages. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(3):267-274.

105.- Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, Castagnoli R, Barberi S, Caimmi S, Marseglia GL. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1337-1347.

106.- Boye JI. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):25-34.

107.- Rodríguez-Ortiz PG, Muñoz-Mendoza D, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Herrera-Castro D, Vidaurri-Ojeda AC. Epidemiological characteristics of patients with food allergy assisted at Regional Center of Allergies and Clinical Immunology of Monterrey. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(6):185-191.

108.- Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson N. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(2):183-189.

- 109.- Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(1):31-36.
- 110.- Werner-Busse A, Kostev K, Heine G, Worm M. Impact of comorbidities on the treatment of atopic dermatitis in clinical practice. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(9):726-731.
- 111.- Wang J, Liu AH. Food allergies and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):249-254.
- 112.- Audiffred-González I, Morfin-Maciel BM, García-Juárez RJ, Simón-Gómez C, Flores-Fuentes M. Cow's milk protein allergy in disability children. *Rev Alerg Mex*. 2013;60(4):145-151.
- 113.- Aderbal S, Tenório I, Sabra S. Score for the diagnosis of food allergy. *J Food Allergy*. 2012;1(2):173-180.
- 114.- Hernández-Venegas T, Morfin-Maciel BM, López-Pérez G, Huerta-López J. Características clínicas de niños asmáticos mexicanos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(4):202-208.
- 115.- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test- European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3-12.
- 116.- Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. En: Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons F. *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. 6a. Edición. Filadelfia, E.U.A. Mosby 2003: 430-439.
- 117.- Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52(10):1031-1035.
- 118.- Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(1):12-15.
- 119.- Wu AHB. Allergy Testing News. En: Wu AHB: *Tietz Clinical Guide to Laboratory tests*. 4ª. Ed. San Francisco, E.U.A., Elsevier-Saunders Company. 2006:1620-1789.
- 120.- Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):34-38.
- 121.- Cooper PJ, Alexander N, Moncayo AL, Benitez SM, Chico ME, Vaca MG, Griffin GE. Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural tropics: importance of geohelminth infections and effect of antihelminthic treatment. *BMC Immunol*. 2008;9:33-39.

- 122.- Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, Chen LC, Lee WI, Hua MC, Cheng JH, Ou LS, Yeh KW, Huang JL, Yao TC. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: Reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One*. 2013;8(11):e80996.
- 123.- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832–836.
- 124.- Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:580–587.
- 125.- Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:575–582.
- 126.- Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergol Int*. 2009;58:599–603.
- 127.- Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunological Techniques*. En: Roitt I, Brostoff J. *Immunology*. 3ª Edición. China. Mosby.1997:25.1-25.23
- 128.- Weeks I, Sturgess ML, Woodhead JS. Chemiluminescence immunoassay: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 1986;70(5):403-408.
- 129.- Babson AL. *Immunoassay Product Technology*. Immulite 2000 and Immulite 2000 XPi. En: Wild DG. *The Immunoassay Handbook*. 4ª. Edición. N.Y., EUA. Elsevier, 2013:575-578.
- 130.- Alonso R, Botey J, Pena JM, Eseverri JL, Marín A, Ras RM. Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995;5(3):156-60.
- 131.- Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl1):s20-27.
- 132.- Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):717-728.
- 133.- Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergol Int*. 2009;58(4):467-474.
- 134.- Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food

allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):86-90.

135.- Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12(S14):37-40.

136.- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):548-553.

137.-Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy.* 2006;61(12):1377-1384.

138.- Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 1995;346(8982):1065-1069.

139.- Sitprijia V, Eiam-Ong S, Suvanapha R, Kullavanijaya P, Chinayon S. Gastric hypoacidity in distal renal tubular acidosis. *Nephron.* 1988;50(4):395-396.

140.- Xu J, Song P, Nakamura S, Miller M, Barone S, Alper SL, Riederer B, Bonhagen J, Arend LJ, Amlal H, Seidler U, Soleimani M. Deletion of the chloride transporter *slc26a7* causes distal renal tubular acidosis and impairs gastric acid secretion. *J Biol Chem.* 2009;284(43):29470-29479.

141.- Diesner SC, Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Mechanisms and risk factors for type 1 food allergies: the role of gastric digestion. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162(23-24):513-518.

142.- Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6(3):214-219.

143.- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terraciano L, Veiths S. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl 21):1-125.

144- Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, Rey MA, Carabajal PC, Fossati CA, Docena GH. Hypogammaglobulinemia secondary to cow-milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology.* 2007;122(1):140-146.

145.- Hernández-Trujillo VP, Nguyen WT, Belleau JT, Jeng M, Conley ME, Lew DB. Cow's milk allergy in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(4):469-474.

- 146.- Jeune M, Charrat A. Idiopathic renal acidosis of infant (Lightwood's syndrome. *Minerva Pediatr.* 1956;8(16):582-594
- 147.- Igarashi T, Sekine Y, Kawato H, Kamoshita S, Saigusa Y. Transient neonatal distal renal tubular acidosis with secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):267-269.
- 148.- Leumann EP, Steinmann B. Persistent and transient distal renal tubular acidosis with bicarbonate wasting. *Pediatr Res.* 1975;9(10):767-773.
- 149.- Schabel F, Irrnberger E. Infantile transitory distal renal tubular acidosis with bicarbonate loss. *Padiatr Padol.* 1985;20(4):353-362.
- 150.- Graziani G, De Vecchi A, Rosti D. Primary proximal renal tubular acidosis: A therapeutical approach and long term follow-up. *Helv Paediatr Acta.* 1976;31(4-5):427-434.
- 151.- Nash MA, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A, Edelmann CM Jr. Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment, and prognosis. *J Pediatr.* 1972;80(5):738-748.
- 152.- Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2171-2177.
- 153.- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr.* 1982;101(5):669-676.
- 154.- Tsau YK, Chen CH, Tsai WS, Chiou YM. Renal tubular acidosis in childhood. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1990;31(4):205-213.
- 155.- Lim KG, Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy. Principles and practice.* Vol. II. 5ª. Edición. Filadelfia, U.S.A. Mosby. 1998:783-798.
- 156.- Check IJ, Piper M. Quantitation of Immunoglobulins. En: Rose NR, Friedman H, Fahey JL. *Manual of Clinical Laboratory Immunology.* 3a. Edición. Washington, DC. E.U.A. Publicación de la American Society for Microbiology. 1986:138-51.
- 157.- Sthiem RE. Antibody Deficiencies. En: Sthiem RE, Ochs HD, Winkelstein H. *Immunologic Disorders in Infants and Children.* 5ª. Edición. San Fransisco, E.U.A. Elsevier-Saunders, 1996, pp: 356-426.
- 158.- Larenas-Linneman D, Ortega Martell JA, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada-Carmona A, Becerril-Angeles M, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Ambriz-Moreno M de J, Báez-Loyola C, Cossío-Ochoa E, González-Díaz SN, Hidalgo-Castro EM, Huerta-Hernández RE, Macías Weinemman A, Oyoqui-Flores J, Stone-Aguilar H, Teviño-Salinas MB, Zárata-Hernández M del C. *Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011.* *Rev Alergia Mex.* 2011;58(1):1-85.

159.- <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseonemanual.pdf> consultado el 21 de marzo del 2012

## **ANEXO #1: PROCEDIMIENTOS Y ESTUDIOS.**

### **EOSINOFILOS:**

La cuenta absoluta de eosinófilos se considera normal cuando existen hasta 450 eosinófilos/microlitro, si éste valor está aumentado, existe eosinofilia.<sup>127,155</sup>

### **CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS Y SUS SUBTIPOS:**

Las inmunoglobulinas A, IgA1, IgA2, IgG, IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, IgM, IgE, IgD se determinan utilizando antisueros específicos para cada una de ellas y posteriormente se cuantifica su concentración por espectrofotometría.<sup>127,156</sup> Los valores de las inmunoglobulinas varían dependiendo de la edad y del laboratorio donde se determinan, por lo que se considerarán las tablas utilizadas como valores de referencia por el Instituto Nacional de Pediatría, realizadas para cada grupo de edad por el Dr. Richard Stiehm.<sup>157</sup>

### **PRUEBAS CUTANEAS:**

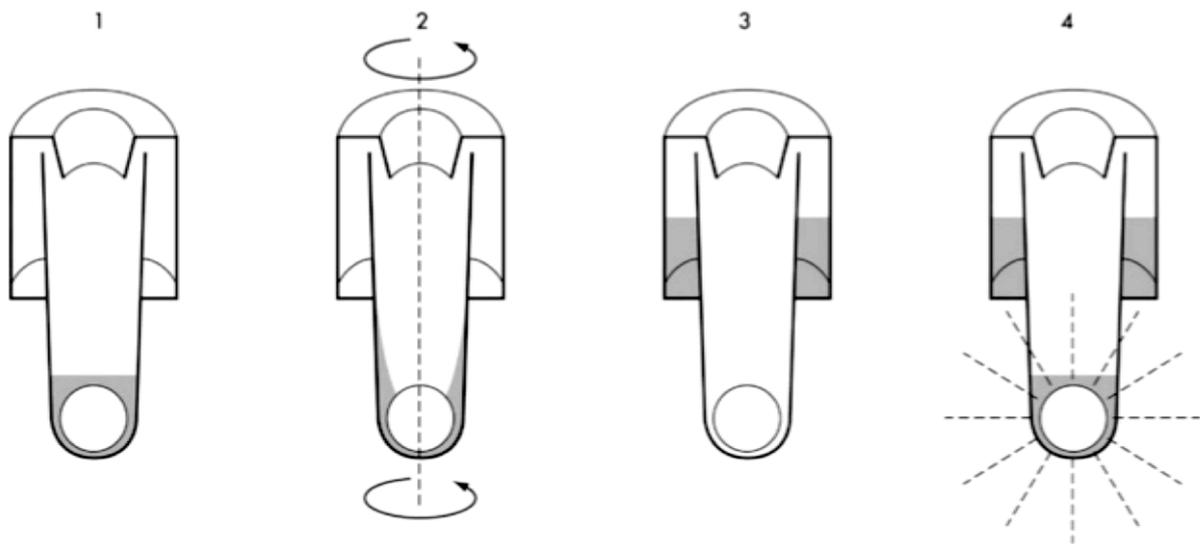
La sensibilización a alergenios, se mide a través de la realización de las pruebas cutáneas, que miden la reactividad cutánea a los alergenios reconocidos como causantes de síntomas con mayor frecuencia en el medio. Se realizan introduciendo alergenios estandarizados intradérmicamente utilizando una lanceta especial (pruebas por punción o Prick test). Quince a 20 minutos después se realiza la lectura de cada alergenio. Como control negativo se utiliza la solución de Evan y como control positivo histamina en dilución de 1mg/ml. Las pruebas cutáneas se consideran positivas, si la roncha que forma un alergenio determinado es igual o mayor de 3mm con respecto al diámetro del control positivo. El tamaño de la roncha se obtiene con un índice promedio, sumando la medida en milímetros del diámetro mayor con el diámetro menor dividida entre dos.<sup>158</sup> La sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas dependerá del alimento probado, de la técnica, los dispositivos usados para efectuarla, así como de las marcas comerciales de los alergenios y factores inherentes al huésped.<sup>117</sup> Para los alimentos, tomando como base la alergia a la leche, que es el alimento que ocasiona alergia con mayor frecuencia, y con una roncha de 3mm se calcula que la sensibilidad y especificidad para las pruebas cutáneas son de 69% y 91% respectivamente.<sup>143</sup> Las pruebas cutáneas tienen una buena correlación con la determinación de Inmunoglobulina E total y específica.<sup>127,155</sup>

### **RADIOINMUNOENSAYO POR QUIMIOLUMINISCENCIA:**

Los radioinmunoensayos (RAI) comprenden un gran número de técnicas sensibles para medir títulos de antígenos o anticuerpos, usando reactivos marcados con radioactividad.<sup>127</sup> Actualmente dado que los RAI utilizaban isótopos radioactivos, se han sustituido, pero se siguen utilizando como técnicas de referencia. La IgE total y específicas en el presente protocolo, fueron determinadas por quimioluminiscencia (CLIA), la cual permite detectar anticuerpos específicos en suero o plasma en una plataforma automatizada y rápida, procesadas con un equipo Immunlite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostic, Alemania). El equipo Immunlite 2000 cuenta con sistema de refrigeración, incubación y almacenamiento para los reactivos, que evitan la manipulación de las muestras. Puede procesar hasta 200 muestras simultáneamente,

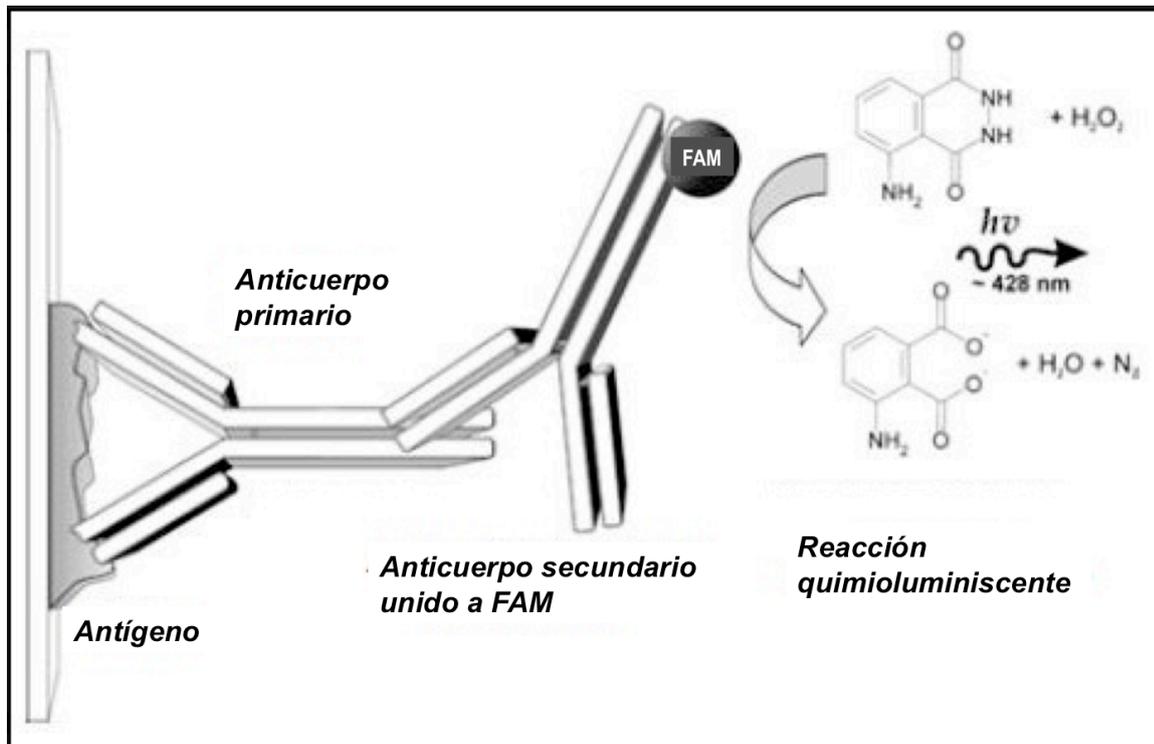
obteniendo resultados rápidos (20-40 minutos). Conserva los reactivos estables por 12 meses, y sólo requiere calibración cada 28 días, lo cual evita la reinicialización frecuente del aparato; además tiene una función especial de control de calidad, lo que garantiza que la prueba sea exacta, reproducible y precisa. La CLIA aprovecha la propiedad de ciertas moléculas orgánicas de emitir luz por una reacción de oxidación.<sup>128,129</sup> El equipo utiliza como fase sólida, perlas de poliestireno cubiertas de antígeno por unión covalente, lo que ofrece una alta sensibilidad para unir cantidades muy pequeñas de IgE presente en el suero problema. Las perlas se colocan en un tubo de reacción específico, que sirve como recipiente para la incubación, lavado, y emisión de la señal. Una vez fijada la IgE específica del suero problema al antígeno, se lava y se agrega el anticuerpo anti-IgE marcado con una enzima conjugada -el sustrato quimioluminiscente-, que es fosfatasa alcalina marcada (FAM). Luego de incubarlo, las perlas se separan girando el tubo a alta velocidad a lo largo de su eje vertical. Se realizan 4 lavados secuenciales que duran segundos, retirando todo el marcador no unido (figura 6).

Figura 6. Pasos de la quimioluminiscencia. (Modificado de bibliografía 129)



El analito marcado se cuantifica utilizando el sustrato dioxetano para producir luz. Al unirse al complejo antígeno-anticuerpo se inicia una reacción química de oxidación del sustrato quimioluminiscente, que produce intermediarios de estado excitado que vuelven a su estado basal emitiendo luz. La desfosforilación del sustrato por la etiqueta de FAM unida a la perla, produce el intermediario que emite la luz (Figura 7). La cantidad de luz emitida es proporcional a la cantidad de analito originalmente presente en la muestra. Esta emisión de luz es detectada por un tubo fotomultiplicador del luminómetro de los equipos que convierte la señal luminosa, a través de un transductor, en una concentración dada (UI/mL). Los resultados se calculan para cada muestra, de acuerdo a una curva de calibración predeterminada

Figura 7. Emisión de luminiscencia. FAM: fosfatasa alcalina marcada. (Modificado de la bibliografía 129).



La sensibilidad de CLIA para la IgE total es de 67% y la especificidad de 100%,<sup>118</sup> mientras que para la IgE específica tiene una sensibilidad entre 88 y 90% y una especificidad de 58%, con valores predictivos positivos de 90 a 95% dependiendo del equipo utilizado.<sup>129,130</sup>

Los resultados se reportan en unidades de luminiscencia (UL) y los valores de referencia para IgE total son los siguientes:<sup>118</sup>

Edad	Valores de referencia
Recién nacidos	Hasta 1.5 UI/ml
Lactantes hasta 1 año	Hasta 15 UI/ml
Niños (1 a 5 años)	Hasta 60 UI/ml
Niños (6 a 9 años)	Hasta 60 UI/ml
Niños (10 a 18 años)	Hasta 100 UI/ml

Los valores de referencia para IgE específica son:<sup>118</sup>

Valores de referenica	Interpretación
<11	Negativo
12-65	Positivo débil.
66-145	Positivo moderado.
146-240	Positivo alto.
>241	Positivo muy alto.

### **PRUEBAS POR PUNCION A ALIMENTOS FRESCOS:**

Prick-prick se realiza con alimentos frescos, crudos y cocidos (solo para clara y yema), Se utiliza una microlanceta con una punta de 1mm. El alimento se aplica en la superficie del antebrazo del paciente, siendo: leche de vaca a una concentración de 3.5% de grasa, huevo crudo (clara y yema), huevo cocido (clara y yema), polvo de trigo disuelto en agua (1g/ml), soya, avena, maiz, arroz, cacahuate y pescado cocido. Con la punta de la lanceta se punciona primeramente el alimento y posteriormente verticalmente en el antebrazo. Una gota de solución de histamina (10mg/ml , ALK, España) se utiliza como control positivo, y una gota de solución de cloruro de sodio 0.9% se utiliza como control negativo. La prueba se evalúa 15-20 min. Evaluando la reacción como positiva si la presencia de pápula mide >3mm y sin reacción del control negativo. Los pacientes deben suspender los antihistamínicos ó esteroides tópicos al menos 72 horas antes de la realización de la prueba. El diámetro de la pápula obtenida varía según sean extractos comerciales<sup>125, 126,130,131</sup> o alimentos frescos.

### **PRUEBAS DEL PARCHE PARA ALIMENTOS:**

Se utilizan cuando se sospechan reacciones inmunológicas a alimentos mediadas por hipersensibilidad tipo IV o inmunidad celular o retardada. Requieren la utilización de una cámara de Finn para asegurar un adecuado contacto del alergen, el cual se aplica en vehículos oleosos o líquidos para favorecer la difusión del alergen y la permanencia del mismo en contacto con la piel.<sup>134,135</sup> Esta prueba es de especial utilidad para el diagnóstico de dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y colitis eosinofílica. Se realizan utilizando el alimento investigado mezclado con solución isotónica o vaselina aplicados sobre la piel con cámaras de aluminio selladas con micropore. La lectura se realiza a las 48 y 72 horas de la aplicación. Se lee dependiendo de la lesión dérmica que aparece: (-) cuando no hay reacción, (+) con eritema, (++) con pápulas y (+++) si aparecen vesículas. Estas pruebas se realizarán con leche, huevo, soya, trigo, maíz, arroz, avena y cacahuate.<sup>136</sup> Las pruebas del parche tienen más sensibilidad (90%) que la prueba cutánea y la IgE específica para reacciones de hipersensibilidad retardada, de hecho se considera la más sensible como prueba aislada, exceptuando la prueba de reto.<sup>136,137</sup> En estudios en niños con dermatitis atópica se demostró que una combinación de prueba del parche (PP) a la leche + prueba cutánea; o bien, PP + IgE específica a leche, alcanza un valor predictivo positivo (VPP) del 100%, siendo semejante al de la prueba de reto oral. Para el huevo y para el trigo la prueba aislada con mayor confiabilidad fue la PP con un VPP del 94%,

y la combinación con prueba cutánea o IgE específica no mejoró el VPP ni para el huevo, ni para el trigo.<sup>137</sup>

### **PRUEBA DE RETO ALIMENTARIO:**

Los pacientes se abordan de acuerdo al documento de posición de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) con una dieta de eliminación previo al reto. En reto se realizará abierto para favorecer su evaluación y control.

Durante un tiempo de 3 a 4 semanas, los pacientes se mantienen en una dieta de eliminación sin el alimento presuntamente implicado: leche de vaca, huevo de gallina, trigo, soya, pescado, frutos secos. Durante la dieta se tienen precauciones para no desencadenar una deficiencia nutricional.

Se realiza reto labial por la técnica descrita por Moneret-Vautrin la positividad se evalúa en una escala de 1-5. 1) Inflamación del labio inferior, 2) eritema debajo del labio. 3) urticaria contigua de la mejilla, 4) edema de la mejilla asociada con rinitis e inyección conjuntival y 5) reacción sistémica asociada con prurito de las reacciones afectadas por el eczema y tos. Los criterios de positividad se evalúan si existe presencia de manifestaciones sistémicas, respiratorias, cutáneas o digestivas (vomito ó diarrea).

El reto alimentario se realizará en forma abierta. Dosis sucesivas se incrementan de 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0, 90.0, 120.0 ml de leche de vaca (leche fresca pasteurizada contiene 3.5g de grasa), cada 15 minutos sumando un total de dos horas. Para el huevo el total representa un huevo entero. El trigo es administrado en dosis similares y en incremento siendo un total de 10g de proteína. Las provocaciones se dan por terminadas si ocurren síntomas ó cuando la dosis máxima predefinida se alcanza. Aunque el protocolo contempla que cada nuevo reto se realiza 48hrs después hasta que los alimentos sospechosos de alergia sean probados, esto se adaptará a la disponibilidad de tiempo del paciente. El paciente debe ser evaluado durante 6 horas, 24 horas y 48 horas después de cada alergeno probado. Los retos son calificados como positivos si existen reacciones clínicas objetivas tales como urticaria, angioedema, sibilancias, dolor abdominal o exacerbación de eczema (incremento de 10 puntos del SCORAD). Las reacciones clínicas que ocurren inmediatamente o 2 horas después de la dosis ingerida se definen como reacciones tempranas con alguna dosis probada del alimento si ocurren después de éste lapso de tiempo señalado se consideraron reacciones tardías.<sup>54</sup>

### **INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DEL CUESTIONARIO ISAAC:**

El objetivo del cuestionario ISAAC es describir la prevalencia de enfermedades alérgicas. De acuerdo al manual de codificación de ISAAC,<sup>159</sup> existe una pregunta tronco para cada una de las variables principales: Asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema. Se toma como común denominador de prevalencia de enfermedades alérgicas la pregunta “en los últimos doce meses su hijo ha padecido” o “alguna vez a padecido”), de forma que si existiera inconsistencia entre la pregunta tronco y las preguntas derivadas de ella, o bien preguntas dejadas en blanco, si el común denominador de cada variable se ha contestado, conoceremos la frecuencia de la enfermedad alérgica.

## **INTERPRETACION DE CUESTIONARIO DE ALERGIA ALIMENTARIA**

El diagnóstico de alergia alimentaria se sospecha con cualquier signo o síntoma gastrointestinal de los enumerados en la guía NICE<sup>55</sup> (anexo #2), considerando que los síntomas pueden afectar diversos aparatos o sistemas y se establecerá exclusivamente con la prueba de supresión y reto.

## ANEXO#2 CUESTIONARIO ISAAC NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS

### Cuestionario ISAAC para Asma y sibilancias para niños menores de 12 años:

Conteste las siguientes preguntas con respecto a su hijo:

1. ¿Su hijo ha tenido chiflidos o silbidos en el pecho alguna vez en su vida Si   
No

SI RESPONDIO "NO" POR FAVOR PASE A LA PREGUNTA 6

---

2. ¿En los últimos 12 meses su hijo ha tenido silbidos en el pecho? Si   
No

SI RESPONDIO "NO" POR FAVOR PASE A LA PREGUNTA 6

---

3. ¿Cuántos ataques de silbidos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos 12 meses? Ninguno   
1 a 3   
4 a 12   
más de 12

4. ¿En los últimos 12 meses, que tan frecuente, en promedio, su hijo ha tenido alteraciones en el sueño por silbidos en el pecho?  
Nunca se he levantado por silbidos   
Menos de una noche por semana   
Una o más noches por semanas

5. ¿En los últimos 12 meses su hijo ha tenido alguna vez silbidos tan severos que interrumpieran su hablar y que solo pudiera decir una o dos palabras juntas entrecortadas por su falta de respiración? Si   
No
- 

6. ¿Alguna vez se le ha diagnosticado asma a su hijo? Si   
No

7. ¿En los últimos 12 meses su hijo ha presentado silbidos en su pecho durante o después del ejercicio? Si   
No

8. ¿En los últimos 12 meses, su hijo ha tenido episodios de tos seca durante la noche, sin estar asociada a un catarro u otra infección pulmonar? No   
Si

**Conteste las siguientes preguntas con respecto a su hijo:**

**Cuestionario de rinitis para niños menores de 12 años:**

Todas las preguntas se relacionan a problemas que ocurren cuando su hijo NO TIENE CATARRO O GRIPA.

- 1      ¿ Su hijo ha tenido problemas nasales como estornudos frecuentes, moco trasparente abundante o obstrucción de la nariz (mormado) cuando NO TIENE GRIPA O CATARRO?      Si        
No

---

SI CONTESTO "NO" POR FAVOR PASE A LA PREGUNTA "6"

---

- 2      ¿En los últimos 12 meses su hijo ha tenido problemas con estornudos, moco abundante transparente, obstrucción nasal cuando NO TIENE CATARRO O GRIPA?      Si        
No

SI CONTESTO "NO" POR FAVOR PASE A LA PREGUNTA "6"

---

- 3      ¿ En los últimos 12 meses su hijo ha tenido problemas en la nariz que se acompañen de comezón o secreción acuosa en los ojos?      Si        
No

- 4      ¿ En los últimos 12 meses en qué mes le han ocurrido éstos problemas nasales? (Por favor tache todos los meses en que ocurran)

Enero	<input type="checkbox"/>	Mayo	<input type="checkbox"/>	Septiembre	<input type="checkbox"/>
Febrero	<input type="checkbox"/>	Junio	<input type="checkbox"/>	Octubre	<input type="checkbox"/>
Marzo	<input type="checkbox"/>	Julio	<input type="checkbox"/>	Noviembre	<input type="checkbox"/>
Abril	<input type="checkbox"/>	Agosto	<input type="checkbox"/>	Diciembre	<input type="checkbox"/>

- 5      ¿ En los últimos 12 meses, con que frecuencia éstos problemas han intervenido con las actividades diarias de su hijo?

Nunca	<input type="checkbox"/>
Un poco	<input type="checkbox"/>
En forma moderada	<input type="checkbox"/>
Con mucha frecuencia	<input type="checkbox"/>

- 
- 6      ¿ Alguna vez le han diagnosticado a su hijo rinitis alérgica?      Si        
No



### ANEXO # 3. CUESTIONARIO ISAAC NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS:

#### Cuestionario de Asma y sibilancias

1. ¿Has tenido alguna vez en tu vida chiflidos o silbidos en el pecho? Si

No

SI RESPONDISTE "NO" POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 6

---

2. ¿En los últimos 12 meses has tenido silbidos en el pecho? Si

No

SI RESPONDISTE "NO" POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 6

---

3. ¿Cuántos ataques de silbidos en el pecho has tenido en los últimos 12 mesesin? Ninguno   
1 a 3   
4 a 12   
más de 12

4. ¿En los últimos 12 meses, que tan frecuente, en promedio, has tenido alteraciones en el sueño por silbidos en el pecho? Nunca me he levantado por silbidos   
Menos de una noche por semana   
Una o más noches por semanas

5. ¿En los últimos 12 meses has tenido alguna vez silbidos tan severos que interrumpieran tu hablar, y que solo pudieras decir una o dos palabras juntas entrecortadas por tu respiración? Si   
No

---

6. ¿Alguna vez se te ha diagnosticado asma? Si   
No

7. ¿En los últimos 12 meses ha silbado tu pecho durante o después del ejercicio? Si   
No

8. ¿En los últimos 12 meses, has tenido episodios de tos seca durante la noche, sin estar asociada a un catarro u otra infección pulmonar? No   
Si

## Cuestionario de rinitis para niños mayores de 12 años:

Todas las preguntas se relacionan a problemas que ocurren cuando tú NO TIENES CATARRO O GRIPA.

- 1 ¿ Has tenido problemas nasales como estornudos frecuentes, moco transparente abundante o obstrucción de la nariz (mormado) cuando NO TIENES GRIPA O CATARRO? Si   
No

---

SI CONTESTASTE NO POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA "6"

---

- 2 ¿En los últimos 12 meses has tenido problemas nasales con estornudos, moco abundante transparente, obstrucción nasal cuando NO TIENES CATARRO O GRIPA? Si   
No

---

SI CONTESTASTE NO POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA "6"

---

- 3 ¿En los últimos 12 meses has tenido problemas en la nariz que se acompañen de comezón intensa en los ojos o secreción acuosa en los ojos? Si   
No

- 4 ¿ En los últimos 12 meses en qué mes te han ocurrido éstos problemas nasales?  
(Por favor tacha todos los meses en que ocurran)

Enero	<input type="checkbox"/>	Mayo	<input type="checkbox"/>	Septiembre	<input type="checkbox"/>
Febrero	<input type="checkbox"/>	Junio	<input type="checkbox"/>	Octubre	<input type="checkbox"/>
Marzo	<input type="checkbox"/>	Julio	<input type="checkbox"/>	Noviembre	<input type="checkbox"/>
Abril	<input type="checkbox"/>	Agosto	<input type="checkbox"/>	Diciembre	<input type="checkbox"/>

- 5 ¿ En los últimos 12 meses, con que frecuencia éstos problemas han intervenido con tus actividades diarias?

Nunca	<input type="checkbox"/>
Un poco	<input type="checkbox"/>
En forma moderada	<input type="checkbox"/>
Con mucha frecuencia	<input type="checkbox"/>

- 
- 6 ¿ Alguna vez te han diagnosticado rinitis alérgica? Si   
No

## Cuestionario de dermatitis atópica para niños mayores de 12 años.

- 1      ¿Alguna vez has tenido enrojecimiento de la piel con comezón intensa que te aparece y desaparece en días en los últimos 6 meses?      Si        
                                                   No

SI CONTESTASTE "NO" POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA "6"

---

- 2      ¿ Has tenido éste enrojecimiento y comezón intensos en los últimos 12 meses?      Si        
                                                   No

SI CONTESTASTE "NO" POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA "6"

---

- 3      ¿ Alguna vez has tenido enrojecimiento y comezón en la piel que afecte cualquiera de éstas partes del cuerpo?      Si        
                                                   No

Los pliegues de los codos, atrás de las rodillas,  
Delante de los tobillos, debajo de los glúteos,  
Alrededor del cuello, las orejas o los ojos?

- 4      ¿Este enrojecimiento con comezón de la piel en algún momento se ha quitado por completo en los últimos 12 meses?      Si        
                                                   No

- 5      ¿ En los últimos 12 meses que tan frecuente en promedio te has levantado en las noches por la comezón de la piel?

Nunca en los últimos 12 meses        
Menos de una noche por semanas        
Una o más noches por semana     

---

- 6      ¿Alguna vez te han diagnosticado dermatitis atópica o eczema?      Si        
                                                   No

**ANEXO # 4 GUIA NICE PARA DIAGNOSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA:**

NOMBRE DEL MENOR: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
 EDAD (MESES): \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ TALLA (CM): \_\_\_\_\_

Considere alergia alimentaria en niños y adolescentes con al menos uno de los siguientes síntomas, sobretodo si son persistentes y afectan diferentes órganos.	
<b>PIEL:</b>	
Comezón	
Enrojecimiento	
Ronchas	
Hinchazón de cara o de ojos	
Lesiones recidivantes con comezón en pliegues de rodillas, codos y cuello	
<b>Tracto gastrointestinal:</b>	
Hinchazón de labios, lengua o paladar.	
Comezón en el paladar, lengua o boca.	
Náusea.	
Dolor abdominal tipo cólico.	
Vómito.	
Diarrea.	
Regurgitación de alimentos.	
Evacuaciones frecuentes o flojas.	
Evacuaciones con moco o sangre.	
Dolor abdominal difuso.	
Cólico infantil.	
Rechazo al alimento o aversión.	
Constipación.	
Enrojecimiento perianal.	
Palidez, debilidad.	
Falla en crecimiento $\geq 1$ síntoma gastrointestinal o dermatitis atópica.	
<b>SINTOMAS RESPIRATORIOS <math>\geq 1</math> síntoma gastrointestinal</b>	
Comezón en la nariz, estornudos, catarro profuso, obstrucción, con o sin conjuntivitis	
Tos, rigidez del pecho, chiflido el pecho, falta de aire	
<b>ANAFILAXIA.</b>	
<b>MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS:</b>	
Lesiones recidivantes con comezón en pliegues de rodillas, codos y cuello	
Regurgitación de alimentos	
Síntomas gastrointestinales crónicos, incluyendo constipación	

## ANEXO # 5. CUESTIONARIO PRIDE PARA INMUNODEFICIENCIAS.

NOMBRE: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ EDAD (AÑOS Y MESES): \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA ACTUAL: \_\_\_\_\_

PESO ACTUAL: \_\_\_\_\_ TALLA ACTUAL: \_\_\_\_\_

Conteste las siguientes preguntas referentes a su hijo:

1-	¿Su hijo padece más de 6 infecciones respiratorias (gripas, sinusitis, faringitis, otitis) en un año?	si	no
2.-	¿Su hijo presenta diarrea frecuentemente (más de 6 veces por año)?		
3.-	¿Su hijo presenta poca respuesta a los tratamientos dados por su médico?		
4.-	¿ Su hijo NO crece adecuadamente (de acuerdo al criterio de su pediatra)?		
5-	¿ Su hijo NO sube de peso adecuadamente (de acuerdo al criterio de su pediatra)?		
6.-	¿ Su hijo presenta infecciones frecuentes siempre en la misma localización (p.ej sinusitis crónica)?		
7.-	¿Su hijo ha presentado infección por candida en vagina o en la boca (algodoncillo, exudado blanco como requesón)		
8.-	¿Su hijo presenta algún tipo de dermatitis crónica en la piel?		
9.-	¿ Alguna vez a presentado su hijo abscesos en la piel (colecciones de material amarillento o maloliente semilíquido en la piel)?		
10-	¿Su hijo padece de tos crónica, silbidos de pecho, falta de aire o alguna vez le han diagnosticado asma?		
11-	¿Su hijo padece de obstrucción y/o comezón en la nariz u ojos, escurrimiento de moco transparente, estornudos frecuentes al menos 3 veces por semana o le han diagnosticado alguna vez rinitis alérgica?		
12.-	¿Su hijo padece de hinchazones frecuentes en alguna articulación?		
13-	¿Su hijo padece de úlceras en la boca con frecuencia?		
14-	¿ Alguna vez ha presentado su hijo neumonía (infección en pulmonares)?		
15.-	¿Alguna vez ha presentado su hijo meningitis (infección en cerebro)?		
16-	¿Alguna vez a presentado su hijo una infección grave o ha ameritado internamiento en terapia intensiva?		
17-	¿ Su hijo cursa con fiebres de repetición al menos una vez por semana?		
18.-	¿Le han llegado a crecer los ganglios a su hijo?		
19-	¿Alguna vez le ha dicho algún médico que su hijo tiene crecido el hígado o el bazo?		
20-	¿Su hijo tiene o ha tenido algún tipo de cáncer (leucemia, linfoma, etc.)?		
21.-	¿Su hijo tardó más de 1 mes en eliminar su cordón umbilical?		

## **ANEXO #6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

**TITULO:** “FRECUENCIA DE ENFERMEDADES ALERGICAS E INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES EN NIÑOS CON ACIDOSIS TUBULAR RENAL.”

Se le invita a usted para que su hijo participe en un estudio de investigación. Es necesario que usted (y su hijo) decidan si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

### **¿Para qué se efectúa este estudio?**

Su hijo padece acidosis tubular renal y recientemente se ha reportado una asociación entre acidosis tubular renal con enfermedades alérgicas y con disminución de las defensas del organismo. Este estudio tiene como finalidad, conocer con que frecuencia se presentan las enfermedades alérgicas y las alteraciones en las defensas en los niños que padecen acidosis tubular, con el fin de ofrecerles tratamientos más completos que pudieran mejorar su salud.

### **¿En qué consiste el estudio?**

Este es un estudio que se llevará a cabo en la Consulta Externa del servicio de Nefrología y Alergia en pacientes con diagnóstico de acidosis tubular renal. El médico responsable del estudio, le aplicará unos cuestionarios para conocer si su hijo tiene alguna enfermedad alérgica. Si los cuestionarios sugieren que su hijo padece alguna alergia, se le realizarán algunas pruebas y además se investigará si su hijo tiene disminución de las defensas.

### **¿Quiénes pueden participar en el estudio?**

Todos los niños con acidosis tubular renal que asistan al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría serán invitados a participar.

### **¿Quiénes no deben participar en el estudio?**

Los niños que además de padecer acidosis tubular renal presenten otras enfermedades.

### **¿Qué se me pedirá (se le pedirá a su hijo) que haga?**

Acudir a sus citas normalmente, ahí se le harán algunas preguntas para conocer si su hijo padece de alguna alergia. Si las preguntas sugieren que su hijo tiene alergia, se le tomarán análisis de sangre, unos piquetes superficiales en la piel y se le colocarán unos parches en la espalda lo que permitirá investigar la causa de la alergia. Además se le tomarán análisis de sangre para conocer si tiene disminución de las defensas. Para las pruebas del parche, se colocarán los parches en la espalda de su pequeño y se le solicitará que regrese a revisión 48 y 72 horas después de aplicarlos. Los parches no ocasionan ninguna molestia.

**¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?**

En caso de que su niño padezca alguna enfermedad alérgica, o alteraciones en sus defensas, se le brindará una atención por los especialistas en estas enfermedades.

**¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasarle a mi hijo) al participar en el estudio?**

La toma de sangre puede causarle dolor y a veces un moretón. Los piquetitos de las pruebas de alergia son ligeramente dolorosos. En muy pocos casos los pacientes que padecen enfermedades alérgicas podrían presentar desencadenamiento o agravamiento de su enfermedad al realizar las pruebas de alergia. Por éste motivo, si algún niño acudiera con cualquier enfermedad alérgica descontrolada, las pruebas de alergia serán realizadas hasta que el paciente se encuentre controlado de su enfermedad. El médico que realiza éstas pruebas está capacitado para resolver cualquier eventualidad que pudiera presentarse.

**¿A quien debo llamar en caso de tener preguntas?**

Si tiene cualquier duda o inquietud puede comunicarse con la Dra. Blanca María Morfin al 0445513490479. Si tiene alguna duda con respecto a los derechos del niño como paciente del Instituto, puede comunicarse con la Presidente del Comité de Etica del Instituto Nacional de Pediatría, Dra. Matilde Ruiz García al teléfono 10840900 extensión 1581.

**¿Quién pagará el costo del tratamiento?**

Este estudio no le generará ningún gasto extra. Los exámenes de laboratorio que le practica su médico para el control de su enfermedad y las consultas, continuarán siendo pagadas por el paciente. Para la realización de las pruebas de alergia, se utilizarán los reactivos existentes en el servicio de Alergia y el material para las pruebas del parche será proporcionado por la Dra. Blanca Morfin Maciel.

**¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?**

La participación es voluntaria. Usted y su hijo pueden negarse a participar y continuará recibiendo la atención de sus médicos. Usted podrá decidir en cualquier momento si quiere que su hijo complete el estudio o quiere abandonarlo. El médico responsable puede retirar a su hijo del estudio en caso de que no asista a sus citas.

**¿Quiénes van tener información de mis datos (de mi hijo)?**

Todos los datos recabados en éste estudio son confidenciales y por ningún motivo serán compartidos con otras personas a excepción de su médico tratante. Sólo los investigadores tendrán acceso a la información y los resultados serán publicados en revistas médicas sin que aparezca el nombre de su hijo.

**¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas y los resultados de las pruebas de alergia?**

Todos los resultados de laboratorio y de las pruebas de alergia quedarán en el expediente clínico y serán utilizados de forma confidencial, no se compartirán con ninguna persona fuera del estudio y de su médico. Después de que se realicen los exámenes de laboratorio, las muestras de sangre serán destruídas.

**¿Puedo conocer los resultados del estudio?**

A usted y a su hijo se le proporcionarán los resultados del estudio, y se le informará si se encontró alguna enfermedad alérgica o alguna alteración en sus defensas para poder iniciar tratamiento específico.

**Al firmar a continuación, acepto que:**

- He leído y entendido toda la información proporcionada en éste formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.
- Podría ser que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de no haber asistido a sus citas.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la madre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma y dirección de un Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre, firma y dirección de un Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## **ANEXO #7. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO.**

**TITULO:** “FRECUENCIA DE ENFERMEDADES ALERGICAS E INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES EN NIÑOS CON ACIDOSIS TUBULAR RENAL.”

Por la presente se te invita a participar en un estudio de investigación. Es necesario que tus papás y tú decidan si participarás o no en el estudio. Por favor lee cuidadosamente el contenido de éste documento y si estás de acuerdo en participar, deberás firmarlo. Si tienes alguna duda deberás aclararla con el médico que te está invitando, antes de firmar.

### **¿Para qué se efectúa este estudio?**

Debido a que existe una asociación entre acidosis tubular renal con enfermedades alérgicas y con disminución de las defensas del organismo, se investigará si tu tienes alguna de estas enfermedades

### **¿Quiénes pueden participar en el estudio?**

Todos los niños con acidosis tubular renal que asistan al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría serán invitados a participar.

### **¿Qué se me pedirá que haga?**

Acudir a tus citas normalmente, ahí se te harán algunas preguntas sencillas, y en caso de que las preguntas sugieren que tienes alguna enfermedad alérgicas o que tengas las defensas disminuidas, se te realizarán pruebas de alergia a través de unos piquetitos en el brazo, unos parches en la espalda y unos estudios de sangre. Se te pedirá que regreses a revisión a los 2 y a los 3 días después.

### **¿Qué beneficio puedo esperar?**

En caso de que padezcas alguna enfermedad alérgica, o alteraciones en tus defensas se te brindará una atención para lo que se encuentre.

### **¿Qué molestias puedo tener si participo en el estudio?**

Los piquetitos te pueden doler y la toma de sangre es como las que ya te han hecho, o sea que puede doler y podrán tener un moretón en el sitio del piquete.

### **¿Quién pagará el costo del tratamiento?**

Este estudio no le generará ningún gasto extra a tu familia.

**¿Puedo negarme a participar en este estudio y se me puede pedir que abandone el estudio?**

Tu participación es voluntaria, por lo que puedes negarte a participar sin que esto afecte la atención que recibes por tus médicos. También podrás decidir en cualquier momento si quieres completar o abandonar el estudio.

**¿Quiénes van tener información de mis datos (de mi hijo)?**

Solo los investigadores y tu médico tratante

**¿Puedo conocer los resultados del estudio?**

Claro, se te informará si padeces alguna enfermedad alérgica para poder iniciar tratamiento.

**Al firmar a continuación, acepto que:**

- He leído y entendido toda la información proporcionada en éste formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que mi participación es voluntaria.
- Acepto participar en el estudio
- Si no asisto a mis citas seré retirado del estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario \_\_\_\_\_

Recibí copia de este consentimiento

\_\_\_\_\_