



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

**Benemérito Hospital General con Especialidades
“Juan María De Salvatierra”**

FRECUENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON
ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA QUE ACUDEN
A LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. KEVIN LÓPEZ SUÁREZ

ASESORES DE TESIS

ASESOR GENERAL: **DR. CESAR FIRETH POZO BELTRÁN**
ASESOR METODOLÓGICO: **DRA. MARÍA ANDREA MURILLO GALLO**

LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

JUNIO-2022



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.

**BENÉMERITO HOSPITAL GENERAL CON ESPECIALIDADES
“JUAN MARIA DE SALVATIERRA”.**

TESIS DE POSGRADO

FRECUENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA A LA PROTEÍNA
DE LA LECHE DE VACA QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. KEVIN LÓPEZ SUÁREZ
R3 DE PEDIATRÍA

DR. CESAR FIRETH POZO BELTRÁN
ASESOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DRA. MARIA ANDREA MURILLO GALLO
ASESOR METODOLÓGICO

DR. CARLOS GUILLERMO ABASCAL MEDINA
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA

DR. DANIEL ORLANDO SOLIS GARIBAY
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN,
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DR. CESAR FIRETH POZO BELTRAN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y CALIDAD ESTATAL

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	4
Dermatitis atópica.....	4
Las lesiones características de la dermatitis atópica son	5
Las formas de presentación de dermatitis atópica de acuerdo al tiempo son:	6
Diagnóstico de la dermatitis atópica.....	6
Tratamiento de la dermatitis atópica.	8
Alergia a la proteína de la leche de vaca.....	9
Diagnóstico de alergia de la proteína de leche de vaca.	11
Tratamiento de alergia de la proteína de leche de vaca.....	12
ANTECEDENTES.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
HIPÓTESIS	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
MATERIAL y MÉTODOS.....	19
□ Nivel, tipo y método.	19
□ Área de estudio.....	19
□ Universo, población y muestra.....	19
□ Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	19
□ Definición de variables.....	20
□ Técnica, instrumento y definición de la información.	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	40

MARCO TEÓRICO

Dermatitis atópica.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica de la piel, de mecanismo inmunológico, en la que, se liberan una serie de factores inflamatorios que producen en la piel lesiones de eccema, como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad a diferentes antígenos, en niños genéticamente predispuestos. Las lesiones se caracterizan por espongiosis, edema y microvesículas, que dan lugar a prurito, irritación cutánea, rascado y lesiones inflamatorias simétricas, la localización de las lesiones varía según la edad. ⁽¹⁾

La dermatitis atópica infantil es un problema de salud pública, con una prevalencia entre el 10 y el 20%. Dentro de un mismo país, las cifras son más altas en las zonas urbanas y en las poblaciones con mayor nivel de vida. La DA afecta a más del 10% de los niños en algún momento de la edad pediátrica. ⁽¹⁾

Se sabe que la dermatitis atópica es una enfermedad propia de la infancia. En el 60% de los pacientes, se inicia en el primer año de vida, fundamentalmente en los primeros seis meses, en el 85% en los primeros 5 años y sólo un 10% inician la enfermedad después de los 7 años ⁽¹⁾. La intensidad de los síntomas y las exacerbaciones disminuyen con la edad. En el 70-80% de los niños, existen antecedentes de atopia familiar o antecedentes personales de alergia.

La DA tiene una base genética hereditaria en la cual intervienen distintas alteraciones inmunológicas en la piel que provocan una disfunción de la barrera cutánea. Lo anterior condiciona alteraciones en la función de barrera de la piel, con microfisuras, pérdida de agua transepidérmica y alteración del pH cutáneo, que facilitarán la penetración de irritantes ambientales, alérgenos (ácaros, alimentos, pólenes) ⁽²⁾

La fisiopatología de la DA está asociada con defectos de la barrera cutánea y alteraciones de la función inmunológica. La falta de integridad estructural de la piel favorece el paso de alérgenos, patógenos y otros insultos hacia la epidermis, favoreciendo la activación de

queratinocitos. Lo anterior induce una respuesta TH2 a través de las células presentadoras de antígeno con predominio de citocinas (IL-4, IL-5) que favorece la producción de IgE. ⁽³⁾

La filagrina (FLG) y desmogleína (DSG1) contribuyen a la estructura y función de barrera de la piel lo que evita la pérdida de agua e impide la penetración de sustancias nocivas, inmunogénicas y patógenos. Las mutaciones en los genes de la función de barrera se asocian fuertemente a formas tempranas de la enfermedad y por lo general son más severas. De lo anterior, las mutaciones más importantes son las del gen de la filagrina. ⁽⁴⁾

La filagrina es una proteína clave que facilita la diferenciación terminal de la epidermis y la formación de la barrera cutánea. Estudios recientes plantean que defectos en la barrera de la piel causados por mutaciones en la FLG permiten que los alérgenos penetren en la epidermis e interactúen con las células presentadoras de antígeno lo que lleva al desarrollo de trastornos atópicos. ⁽⁴⁾ . Además de los defectos de la filagrina, existen otras alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) involucrados en la fisiopatología de la DA.

El sistema nervioso también tiene un rol importante en la fisiopatología de la DA. La piel contiene una extensa red de neuronas que contienen fibras sensoriales no mielinizadas y receptores para neuropéptidos y neurotransmisores similares a los del sistema neuroendocrino. Las terminaciones nerviosas tipo C, están ampliamente distribuidas en la epidermis, y la mayoría de ellas llegan al estrato granuloso. La activación de estas neuronas sensoriales provoca la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). La activación del receptor de sustancia P estimula la liberación de queratinocitos, fibroblastos y mastocitos. ⁽⁵⁾

Las lesiones características de la dermatitis atópica son ⁽²⁾:

- Eccema
- Prurigo
- Liquenificación

Las formas de presentación de dermatitis atópica de acuerdo al tiempo son:

- Aguda: exudado seroso y pruriginoso
- Subaguda: Descamación y excoりaciones
- Crónica: Engrosamiento de la piel con acentuación de pliegues

El síntoma cardinal de la DA, es el prurito, que de no estar presente obliga a pensar en otras posibilidades diagnósticas.

Tabla 1.

Distribución de las lesiones de acuerdo a la edad	
Lactantes	Exantema eritematoso exudativo en mejillas, frente, pliegues auriculares, cuero cabelludo. Respeto el triángulo nasogeniano. Se ubican en la parte anterior del tronco y superficie de extensión de las extremidades. Área del pañal se encuentra intacta.
Niños (preescolares y escolares)	Afecta principalmente pliegues antecubitales y poplíteos. Se logra observar liquenificación secundaria a rascado crónico y suelen aparecer sobreinfecciones bacterianas o víricas. Otras localizaciones menos frecuentes son caderas, muñecas, pliegue auricular, párpados, región peribucal, queilitis, manos y dedos
Adolescentes y adultos	Se localiza preferentemente en grandes pliegues de extremidades, tercio superior de brazos y espalda, dorso de manos y pies y en los dedos.

Tomado de: M. Ridao. Pediatría integral: Dermatitis Atópica. Pediatra Integral 2012; XVI (3): 213-221

Diagnóstico de la dermatitis atópica.

El diagnóstico de la dermatitis atópica es esencialmente clínico, el dato principal será la presencia de una dermatosis pruriginosa recurrente. Los criterios de Hannifin y Rajka establecidos en 1980 siguen en uso hasta la actualidad para el diagnóstico de DA, de acuerdo a características estrictamente clínicas. Estos criterios se dividen en criterios mayores y menores ⁽⁶⁾:

Criterios mayores:

- Prurito
- Distribución y características de las lesiones de acuerdo a la edad.
- Antecedente de atopia

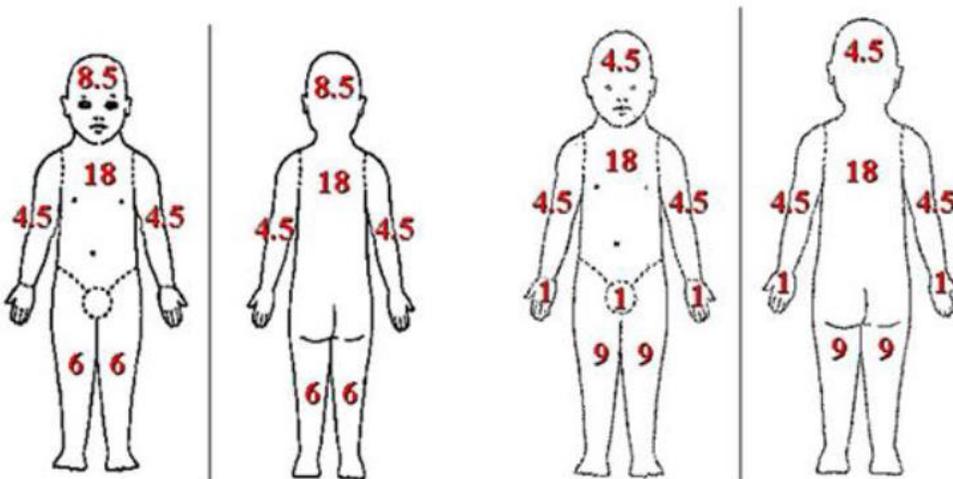
Criterios menores:

- Xerosis
- Dermografismo
- Pliegue de Dennie-Morgan
- Elevación de IgE
- Queratocono
- Queilitis
- Queratosis pilar
- Prurito provocado por sudoración

En el contexto de DA existen diferentes escalas de medición de gravedad, la más conocida es DA- SCORAD. ⁽⁷⁾

El SCORAD, evalúa tres aspectos principales:

Extensión de las lesiones por regla de los 9. (IMAGEN 1)



Tomado de <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/atopic-dermatitis/espagnol/scoard-04.html>.

Características clínicas: Eritema, pápulas, exudación-costras, excoriación, liquenificación, xerosis. Con gravedad de las mismas = 0- Ausente, 1-Leve, 2-Moderada y 3.- Grave .

Síntomas subjetivos. Principalmente prurito y alteraciones del sueño

Existen tres grados de severidad de acuerdo al puntaje obtenido:

-Leve: <15 pts

-Moderado: 15-40pts

-Grave: >40pts.

Tratamiento de la dermatitis atópica.

El tratamiento de la dermatitis atópica tiene dos objetivos principales, disminuir los brotes de DA y el tratamiento base en el periodo libre de lesiones. La educación del paciente y su familia, es de vital importancia para el éxito del tratamiento.

Para el tratamiento de control libre de brotes es importante establecer los cuidados generales de la piel cuyo objetivo es mantener la función de barrera y conservar la humedad. Para mantener la humedad de la piel es necesario utilizar cremas humectantes y emolientes.

El tratamiento de las exacerbaciones agudas es el control de la inflamación, lo cual, es la medida más eficaz para reducir el prurito. Clásicamente, se utilizan corticoides tópicos. La elección del preparado varía en función de la edad, la extensión y la gravedad de las lesiones. En lesiones cronificadas en extremidades, se pueden utilizar los corticoides de potencia alta en pomada o ungüento. ⁽⁸⁾

El tratamiento crónico de DA requiere una amplia educación del paciente sobre las características clínicas y asociaciones del trastorno, su historia natural, revisión de los posibles desencadenantes de brotes, conocer sus medicamentos y efectos secundarios.

El tratamiento individualizado se basa en la fisiopatología de la enfermedad. Los planes de tratamiento deben estar enfocados en hidratación de la piel y emolientes tópicos para reducir la inflamación. Los antibióticos tópicos pueden usarse en pacientes con infecciones de la piel sin olvidar que la exposición crónica puede causar resistencia bacteriana. ⁽⁸⁾

Alergia a la proteína de la leche de vaca.

La alergia a proteínas de leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y afecta a un 1% de la población en general. El pronóstico es bueno, con una resolución en torno al 80%, que llega al 100% cuando no está involucrado un mecanismo mediado por IgE. ⁽⁹⁾

Se desconocen datos concluyentes acerca de prevalencia y de incidencia en alergia alimentaria. Hay pocos estudios que realicen la prueba diagnóstica ideal, que es la provocación oral controlada con placebo; la mayoría se basan en historia clínica principalmente el antecedente de sintomatología relacionada con la ingesta de alimentos y la presencia de sensibilización a un alérgeno específico evaluada a través de pruebas cutáneas o prueba sanguínea (IgE específica en suero), lo que por lo general sobreestima la frecuencia de alergia alimentaria. ⁽¹⁰⁾

La EAACI publicó en 2014 un metaanálisis, basado en artículos originales publicados en Europa entre enero-2000 y septiembre-2012 sobre alergia alimentaria, con muchas diferencias metodológicas entre ellos, lo que hace difícil establecer conclusiones claras. Así mismo, la prevalencia de síntomas relacionados con alimentos en menores de 18 años era de 6,9% (IC95%: 6,6-7,1), mayor que en adultos, 5,0% (IC95%: 4,8-5,3), y mayor en los países del norte de Europa, 14,5% (IC95%: 13,9-15,1). ⁽¹¹⁾

En el año 2001, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) propuso 2 definiciones basadas en los mecanismos reguladores de la respuesta inmune ⁽¹¹⁾:

- Hipersensibilidad: La presencia de cualquier signo o síntoma que aparece tras la exposición a un estímulo (alimento) a una dosis tolerada por sujetos normales.

- Alergia: Reacción de hipersensibilidad con mecanismo inmunológico demostrado o muy probable y que, puede ser mediado o no por IgE.

La leche de vaca contiene las siguientes proteínas responsables de la alergia:

1. Caseína: Se puede dividir en Alpha S1 y Alpha S2, cada una con un porcentaje de sensibilización del 98 y 94%, respectivamente.
2. B- Lactoalbúmina: Porcentaje de sensibilización 51%
3. A-Lactoalbúmina: Porcentaje de sensibilización 61%

La APLV suele ser la primera alergia en el paciente pediátrico, coincide con la introducción de la fórmula en la alimentación después de la lactancia materna. En el 60% de las veces los síntomas aparecen después de la primera toma y en algunas ocasiones tras el contacto de alguien que ha manipulado leche de vaca. ⁽⁹⁾

El espectro de manifestaciones clínicas de la APLV es muy variado, se puede dividir en manifestaciones tempranas y tardías.

Tabla 2.

Tempranas (Mediadas por IgE)	Tardías /Mixtas (No mediadas por IgE)
-Aparecen desde minutos a horas después de la ingesta. -Anafilaxia. -Gastrointestinales: Prurito oral, edema de labios, dificultad para deglución, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal tipo cólico y evacuaciones sanguinolentas. -Respiratorio: prurito nasal, congestión, rinorrea y estornudos. -Cutáneas: eritema con o sin urticaria aguda o angioedema.	-Aparecen desde 2 horas hasta días después de la ingesta. -Cutáneas: Dermatitis atópica -Gastrointestinales: RGE, proctocolitis, enteropatía sensible a proteínas de la leche de vaca. -Respiratorios: Síndrome de Heiner, asma.

Tomado de: Hierro Delgado, 2018 ⁽⁹⁾

Tabla3.

	Lactantes y preescolares	Escolares
Gastrointestinal	Disfagia, dolor abdominal, diarrea, evacuaciones con sangre, constipación, eritema perianal, falla de medro.	Disfagia, dolor abdominal, diarrea, evacuaciones con sangre, constipación, eritema perianal, anemia ferropénica.
Respiratorio	Rinorrea, Tos crónica, estornudos, congestión nasal, sibilancias, estridor, dificultad respiratoria.	Rinorrea, Tos crónica, estornudos, congestión nasal. Sibilancias, estridor, dificultad respiratoria.
Cutáneo	Prurito, eritema, placas, descamación, resequedad, urticaria y angioedema, dermatitis atópica.	Urticaria y angioedema.
General	Anafilaxia	Anafilaxia

Tomado de Koletzko, 2012 ⁽¹²⁾

Diagnóstico de alergia de la proteína de leche de vaca.

El diagnóstico de APLV se realiza con base a una historia clínica compatible, mejoría tras la supresión de la leche y presencia de sensibilización (cutánea y/o analítica). Se confirma con la prueba de provocación oral ⁽⁹⁾.

- Historia clínica: antecedentes familiares y/o personales de atopia, tipo de alimentación (materna, artificial, presencia de biberones esporádicos), tipo y edad de inicio de los síntomas, frecuencia, tiempo desde la ingesta hasta aparición de síntomas, cantidad de leche necesaria para producirlos.
- Prueba de supresión: Consiste en eliminar la leche y los derivados de la alimentación y comprobar la desaparición de síntomas.
- Pruebas de sensibilización.
 - Prick Test: Consiste en colocar una gota de alérgeno en la cara anterior del antebrazo y picar con una lanceta para permitir la entrada del alérgeno. Se recomienda emplear extractos estandarizados de leche de vaca completa, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína, histamina (control positivo) y suero salino (control negativo).

Se considera positivo la aparición de una pápula >3mm. El valor predictivo positivo (VPP) de la prueba es de 90-95%.

-Medición de IgE específica: se realiza mediante immunoCAP, con un punto de corte un valor de IgE específica. Esta prueba tiene un valor de corte mayor o igual a 0.35kU/L, con alta sensibilidad, pero poca especificidad.

- Prueba de provocación oral: Consiste en dar dosis crecientes de leche, cada 30 minutos: 0,1-0,3-1-3-10-30-100 ml (total: 144 ml) y mantenerle en observación durante 2 horas, para constatar la presencia de reacciones inmediatas (2 horas después de la ingesta) y/o tardías (de 2 horas a incluso 14 días).

Tratamiento de alergia de la proteína de leche de vaca.

El pilar de tratamiento en la APLV, es la eliminación de la proteína de la leche de vaca en la dieta. En pacientes que reciben lactancia materna, se debe fomentar continuar este método de alimentación mientras la madre sigue la dieta de eliminación. En pacientes que son alimentados con fórmula es necesario el reemplazo con una fórmula sustitutiva.

Pilares de tratamiento ⁽¹³⁾:

1.- Dieta de eliminación: Evitar todos los alimentos que contengan leche de vaca, las instrucciones acerca de cómo evitar consumir derivados de la leche deben ser claras, de preferencia de forma verbal y escrita. Se debe enseñar a los cuidadores la lectura correcta de las etiquetas de los alimentos para evitar el consumo accidental de leche, la inhalación y el contacto por la piel deben prevenirse. Todas estas precauciones deben ser tomadas en cuenta por todas las personas que tengan contacto con el paciente.

2.-Elección de fórmulas sustitutivas: Cuando se inicia una fórmula en niños con APLV, las de primera línea son las fórmulas extensamente hidrolizadas (eHF). Los niños, no son alérgicos a todos los componentes de la leche, sino a ciertas proteínas (principalmente caseína y suero). En realidad, tampoco son alérgicos a toda la proteína propiamente sino a cierta área específica llamada epítope que es capaz de unirse con IgE. Las epítopes se dividen en secuenciales y conformacionales; las primeras hacen referencia a la disposición

en orden lineal de los aminoácidos lo que permite unirse más fácil a IgE. En las conformacionales, las proteínas se encuentran plegadas entre si por interacción de puentes disulfuro y cambios físico-químicos. Por lo general las proteínas del suero tienen epítopes de predominio conformacional y son termolábiles, por eso se utilizan procesos de hidrólisis térmica para evitar la unión de IgE específica. En el caso las caseínas, son termoestables, por lo que se utiliza un proceso de hidrólisis enzimática para dividir la proteína a fragmentos pequeños y evitar la unión a IgE. El resultado final de todos estos procesos son las eHF. ⁽¹⁴⁾

Al momento de elegir una eHF, se debe tener en cuenta el tamaño de los péptidos (idealmente <5000kDA), la fuente de proteína (suero o caseína) y el sabor agradable.

Fórmulas Aminoacídicas: Utilizar únicamente en casos especiales, por su elevado costo, se deben utilizar principalmente en pacientes con las siguientes características: múltiples alergias alimentarias, APLV severa, DA con manifestaciones severas, esofagitis eosinofílica, enterocolitis inducida por proteínas, enteropatías, falla de crecimiento, rechazo a eHF. ⁽¹⁵⁾

Fórmulas de soya: Únicamente se deben utilizar en pacientes >6 meses. Las propiedades nutricionales de esta fórmula no son adecuadas para cubrir las necesidades en menores de esa edad, además su contenido de fitoestrógenos tiene menor actividad osteogénica y tiene efectos adversos sobre la fertilidad y función reproductiva a largo plazo. ⁽¹⁶⁾

Son opciones adecuadas en mayores de 6 meses, por su menor costo respecto a las hidrolizadas y aminoacídicas, mayor tolerancia al sabor por parte de los pacientes.

3.-Suplemento de Calcio: Todos pacientes en tratamiento con fórmulas sustitutivas, deben asegurar adecuado aporte de calcio, ya que la cantidad de calcio en las fórmulas es menor que el de la leche materna. ⁽¹⁶⁾

4.-Reintroducción: El momento en el cual la leche debe ser reiniciada en los pacientes con dieta de eliminación, se debe valorar de manera individual. Todos los pacientes y sus familias deben ser reevaluados constantemente verificando el seguimiento del plan nutricional establecido, las medidas higiénico dietéticas, realizar pruebas cutáneas o niveles séricos

de IgE para tomar la decisión acerca de la reintroducción de leche. Se puede utilizar también un reto oral estrictamente supervisado por un médico experto. ⁽¹⁶⁾

ANTECEDENTES

Las enfermedades alérgicas son más comunes en la edad pediátrica, principalmente en menores de 2 años de edad. Su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años sobre todo en países desarrollados. Hasta la fecha es difícil estimar la prevalencia de alergia alimentaria debido a la variabilidad del método diagnóstico utilizado. ⁽¹⁷⁾

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad crónica de la piel más común en la edad pediátrica y comienza en el primer año de vida. Su diagnóstico es principalmente clínico ya que no existen pruebas de laboratorio o imagen que ayuden a su detección. La inmunopatogenia de esta enfermedad se caracteriza por una disfunción en la barrera de la piel que hace más propensos a quienes la padecen de presentar un mayor riesgo de sensibilización a alérgenos y presentar algún tipo de alergia alimentaria referencia. Una de las alergias a alimentos más frecuentes en la edad pediátrica es a la proteína de la leche de vaca (APLV). ⁽¹⁷⁾

La APLV es la más frecuente en niños menores de 1 año de edad, por lo general, su evolución natural es favorable ya que se resuelve en la mayoría de los casos después del primer año de vida cuando se alcanza tolerancia. ⁽¹⁷⁾. Se clasifica de acuerdo a la patogenia y formas de presentación mediadas por IgE, no mediada por IgE y patrón mixto, este último se manifiesta clínicamente como DA o gastropatía eosinofílica ⁽¹²⁾. El “gold standard” para el diagnóstico es la prueba de provocación oral en estudios controlados doble-ciego aleatorizados pero debido a su alto costo, necesidad de recursos, personal con experiencia en este estudio y los riesgos que conlleva (como anafilaxia) es de difícil reproductibilidad en el contexto de la práctica clínica referencia. Por lo general, para el diagnóstico se utiliza la historia clínica compatible con signos y síntomas de alergia posterior a la exposición al alérgeno, sPT (Skin prick test) y niveles séricos de IgE.

La relación entre DA y APLV ha sido estudiada desde hace décadas, se describió por primera vez que los pacientes con dermatitis atópica tenían más predisposición a presentar hipersensibilidad a alérgenos alimentarios y que la restricción de ciertos de ellos en la dieta mejoraba la sintomatología. Desde entonces se han realizado varios estudios encaminados a investigar la relación entre DA y APLV. En un estudio de cohortes dieron seguimiento a niños de 3 meses a 6 años de edad y se realizaron test de provocación oral en niños con antecedente de síntomas alérgicos relacionados con alimentos. Del total de 404 pacientes, 122 tenían dermatitis atópica y de estos el 15% tuvo una prueba de provocación oral a alimentos positiva. ⁽¹⁸⁾

En una cohorte de 100 niños con diagnóstico de APLV entre 1-2 años de edad, estudió si la presencia de alergia podía perpetuar el estado atópico de los pacientes después de un seguimiento de 5 años. Del total de pacientes, 71 tenían DA, en estos pacientes se observó que tenían mayor riesgo de polisensibilización a alérgenos alimentarios que los pacientes sin DA a través de la determinación de IgE en suero para proteínas de la leche de vaca, especialmente caseína, así como también a nueces, huevo, soya, trigo y maní. ⁽¹⁹⁾

En un estudio doble ciego aleatorizado se realizaron pruebas de provocación oral en 24 niños con diagnóstico de dermatitis atópica, de los cuales, el 60% tuvo una prueba positiva manifestada por síntomas cutáneos y gastrointestinales principalmente. Este estudio demostró la relación que existe entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. ⁽²⁰⁾

En nuestra región no se cuenta con antecedentes que evalúen la frecuencia con la que la DA se presenta en pacientes con APLV. Contar con datos estadísticos acerca de la frecuencia con que estas dos entidades se presentan juntas beneficiará la evolución, mejorará pronóstico y disminuirá la gravedad de la DA al establecer un tratamiento más específico y dirigido, ya que la sensibilización a las proteínas de la leche provoca manifestaciones cutáneas más graves.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de DA en México es de 1-20% y ha mostrado incremento en los últimos años. La mayor parte de los casos de DA se presentan en el primer año de vida en un 60%.⁽²¹⁾

En cuanto determinar la prevalencia de APLV en la población pediátrica es difícil, ya que para el diagnóstico preciso se requiere de estudios doble ciego aleatorizados realizados en centros especializados. Actualmente existe mucha heterogeneidad en los estudios publicados acerca de la prevalencia de APLV por la metodología empleada, patrones demográficos, región, el tiempo y tipo de población. (22). En México no hay cifras exactas respecto a la prevalencia de APLV, pero se estima que es del 5 al 7% en la población pediátrica.⁽²³⁾

En la APLV existen diferentes formas de manifestaciones clínicas, una de ellas, es la que se conoce como “APLV de patrón mixto” que hace referencia al mecanismo por el cual se produce la sintomatología (mediado por IgE y no mediado por IgE). Dentro de los pacientes con este tipo de patrón mixto se encuentran los pacientes con DA que tienen manifestaciones como: eritema, placas, resequedad, descamación y prurito. Es importante mencionar que no todos los niños con dermatitis atópica tienen alergia a la proteína de la leche de vaca, ya que existe una variante de DA denominada “intrínseca” cuyo mecanismo fisiopatológico no se relaciona con ningún tipo de alergia.⁽²⁴⁾

Por lo tanto, los pacientes con APLV que si tienen DA, por lo general se encuentran sensibilizados a una proteína específica de la leche. Las proteínas de la leche de vaca involucradas en alergia son la caseína (S1 y S2), la alfa-lactoalbumina y la Beta-lactoglobulina. Cuando existe esta sensibilización a una proteína específica, las manifestaciones cutáneas de APLV son más severas.⁽²⁵⁾

La calidad de vida de estos pacientes que tienen APLV con DA sobre agregada, se ve afectada en diferentes esferas de la vida diaria. Los pacientes sufren más episodios de irritabilidad asociada al prurito, restricciones en el tipo de vestimenta, interferencia con las actividades diarias como el baño, actividades recreativas al aire libre y la necesidad de los padres de sujetar frecuentemente las manos de los niños para evitar rascado, repercute

en la pérdida de horas efectivas de sueño, gasto en las consultas médicas y la compra de múltiples tratamientos para tratar las lesiones cutáneas. ⁽²⁶⁾

La APLV y la DA son dos patologías relacionadas entre sí, ambas frecuentes en la edad pediátrica. En el contexto de APLV debemos investigar la proteína específica a la que se encuentran sensibilizados ya que la alergia a estas proteínas está involucrada en la presentación de DA. Lo anterior nos permitirá ofrecer tratamiento más individualizado y dirigido, con la finalidad de mejorar la calidad de vida y evitar intervenciones innecesarias en los pacientes con esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La DA y APLV son dos patologías propias de la edad pediátrica y están estrechamente relacionadas entre sí. La sensibilización a alguna proteína de la leche de vaca se encuentra en al menos 20% de los niños con DA. ⁽¹⁹⁾

Es necesario determinar cuántos de los pacientes que padecen APLV tienen síntomas exacerbados de DA pues se ha visto que cuando se encuentran al mismo tiempo estas entidades en un solo paciente, la calidad de vida disminuye debido a la sintomatología más severa con un difícil control de la misma.

Contar con los datos sobre la frecuencia de estas patologías en la edad pediátrica en Baja California Sur, podrá beneficiar a los pacientes en cuanto a la evolución y pronóstico de la enfermedad ya que, al hacer el diagnóstico a tiempo, se podrá iniciar tratamiento específico y oportuno con lo que se podrían disminuir las exacerbaciones de DA, la gravedad de los síntomas y permitirá tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y su familia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de dermatitis atópica en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de un año que acuden a la consulta pediátrica?

HIPÓTESIS

El 50% de los pacientes pediátricos menores de un año que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia que tienen APLV cursan con algún grado de manifestaciones DA.

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de dermatitis atópica en niños con alergia a la proteína de la leche de vacas menores de un año que acuden a la consulta pediátrica de Alergia e inmunología Clínica Pediátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes con APLV que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.
- Determinar la proteína de la leche de vaca a la que con mayor frecuencia están sensibilizados los pacientes que tienen APLV que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.
- Determinar proteína de la leche de vaca que se presenta más frecuentemente en pacientes con APLV que tienen DA que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.
- Describir los síntomas clínicos no cutáneos asociados en pacientes con APLV que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.

- Describir los síntomas clínicos cutáneos más frecuentes en pacientes con APLV que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.
- Describir el tratamiento que se le administró en la primera consulta a los pacientes que tienen APLV con DA que acuden a la consulta de Inmunología Clínica y Alergia.

MATERIAL y MÉTODOS

- **Nivel, tipo y método.**

Se realizará estudio de tipo descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo en pacientes de 1 año o menores con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca y dermatitis atópica que acuden a la consulta de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

- **Área de estudio.**

Pacientes menores de 1 año que viven en el estado de Baja California Sur con diagnóstico de APLV y DA que acuden a la consulta privada de pediatría en La Paz, BCS, México.

- **Universo, población y muestra.**

Universo: Pacientes con diagnóstico de APLV menores de 1 año de edad que viven en Baja California Sur.

Población: Pacientes menores de 1 año con diagnóstico de APLV, que acuden a la consulta externa de Alergia e inmunología clínica pediátrica en BCS.

Muestra: Se tomarán 45 pacientes menores de 1 año con diagnóstico de APLV por Alergia e Inmunología clínica pediátrica (Baja Allergy), que acuden a la consulta de alergia e inmunología clínica pediátrica.

Se realizó muestreo no probabilístico por criterio.

- **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de APLV.

- Pacientes que cursan el primer año de vida.
- Pacientes con antecedentes de atopia familiar.

Exclusión:

- Pacientes con lesiones cutáneas que no son características de DA o APLV.
- Pacientes con sospecha de inmunodeficiencia primaria.
- Paciente con sospecha de enfermedad neoplásica.
- Paciente con alguna malformación congénita.
- Paciente menores de 1 año de edad con diagnóstico de APLV y DA, que se encuentren ya en tratamiento médico.

Eliminación:

- Pacientes que dejaron de acudir a la consulta de seguimiento por diferentes motivos.
- Pacientes en quienes no se pudo realizar diagnóstico de DA por criterios clínicos.

- **Definición de variables.**

Variable dependiente:

- Alergia a la proteína de leche de vaca

Variables independientes:

- Dermatitis atópica
- Sexo
- Edad
- Prueba cutánea positiva (alfa -lactoalbumina, beta-lactoalbumina, caseína)
- Origen (municipio)
- Manifestaciones Gastrointestinales de APLV
- Manifestaciones Cutáneas de APLV
- Manifestaciones Respiratorias de APLV

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad
Sexo	Características sexuales primarias y secundarias	Nominal Dicotómica	No	1.-Hombre 2.-Mujer
Edad	Tiempo entre el nacimiento y el momento actual	Cuantitativa	Calendario	Años
Dermatitis Atópica	Enfermedad inflamatoria crónica de la piel, pruriginosa multifactorial y heterogénea, caracterizada por recaídas y desencadenada por la interacción de factores ambientales e inmunológicos en individuos genéticamente predispuestos	Cualitativa nominal dicotómica	No	Presente o ausente
Alergia a la proteína de leche de vaca	Reacción de hipersensibilidad desencadenada por mecanismos inmunológicos demostrados o muy probables a la proteína de la leche de vaca	Cualitativa nominal dicotómica	No	Presente o ausente.
Proteína específica de leche de vaca	Es la proteína específica de la leche a la cual los pacientes desarrollan alergia y desarrollan los síntomas	Cualitativa nominal dicotómica	No	Presente o Ausente
Alfa-lactoalbumina	Proteína del suero de leche de vaca	Cualitativa nominal	No	Presente o Ausente
Beta-lactoglobulina	Proteína del suero de leche de vaca	Cualitativa nominal	No	Presente o Ausente
Caseína	Proteína de la leche de vaca. La cual se encuentra en mayor proporción respecto a las del suero.	Cualitativa nominal	No	Presente o Ausente
Manifestaciones Gastrointestinales	Signos y síntomas del tracto digestivo asociados a la presencia de APLV	Cualitativa Nominal	No	Presente o Ausente
Manifestaciones Dermatológicas	Signos y síntomas cutáneos asociados a la presencia de APLV	Cualitativa Nominal	No	Presente o Ausente
Manifestaciones respiratorias	Signos y síntomas de la vía respiratoria asociados a la presencia de APLV	Cualitativa Nominal	No	Presente o Ausente
Tratamiento establecido en la primera consulta	El tratamiento otorgado a los pacientes con APLV que cursan con DA.	Cualitativa	No	Presente o ausente.

- **Técnica, instrumento y definición de la información.**

Recolección de datos: Notas de consulta de inmunología y alergia.

Formato: Hoja de recolección de datos. (ANEXO I)

Técnica de diagnóstico: Recolección retrospectiva de datos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizará estudio de tipo descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo en pacientes de 1 año o menores con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca y tengan dermatitis atópica que acuden a la consulta privada de pediatría. Se realizará el seguimiento de pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca durante el periodo de enero 2021-2022 en una muestra de 45 pacientes que acuden a un centro de consulta privada: Baja Allergy, la cual se determinó a través de muestreo no probabilístico por criterio.

La APLV se diagnosticará a través de diagnóstico clínico, pruebas cutáneas, dieta de eliminación y con derivado de proteínas específicas de la leche para determinar la proteína de la leche específica a la que se encuentran sensibilizados utilizando el punto de corte de 3mm arriba del control negativo (de acuerdo a los lineamientos de la guía DRACMA) y a partir de ahí, se analizará el tratamiento establecido y la frecuencia con la que se presentan manifestaciones de DA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Se realizará estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (límites intercuartílicos, desviación estándar) para las variables cuantitativas. Los datos se visualizarán en Excel y se analizarán el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21 y Excel para Mac V. 16.17.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

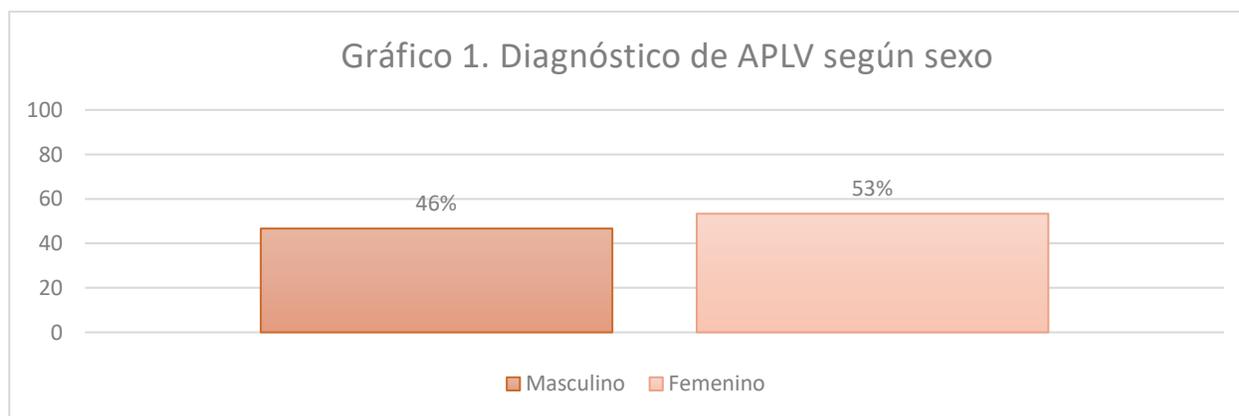
De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki; y en apego a la Ley General de Salud del territorio mexicano al título Quinto en relación con la investigación para la Salud, capítulo único del artículo del 96 al 103 se comprende el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de los vínculos entre las causas de la enfermedad, la práctica médica y la estructura social.

Se consideró una investigación sin riesgo por lo que el estudio considerara siempre lo siguiente:

- Confidencialidad de la información obtenida.
- Uso de la información con fines científicos y procurando mejorar las condiciones de salud en el futuro.
- Ser objetivo y honesto con los resultados obtenidos.

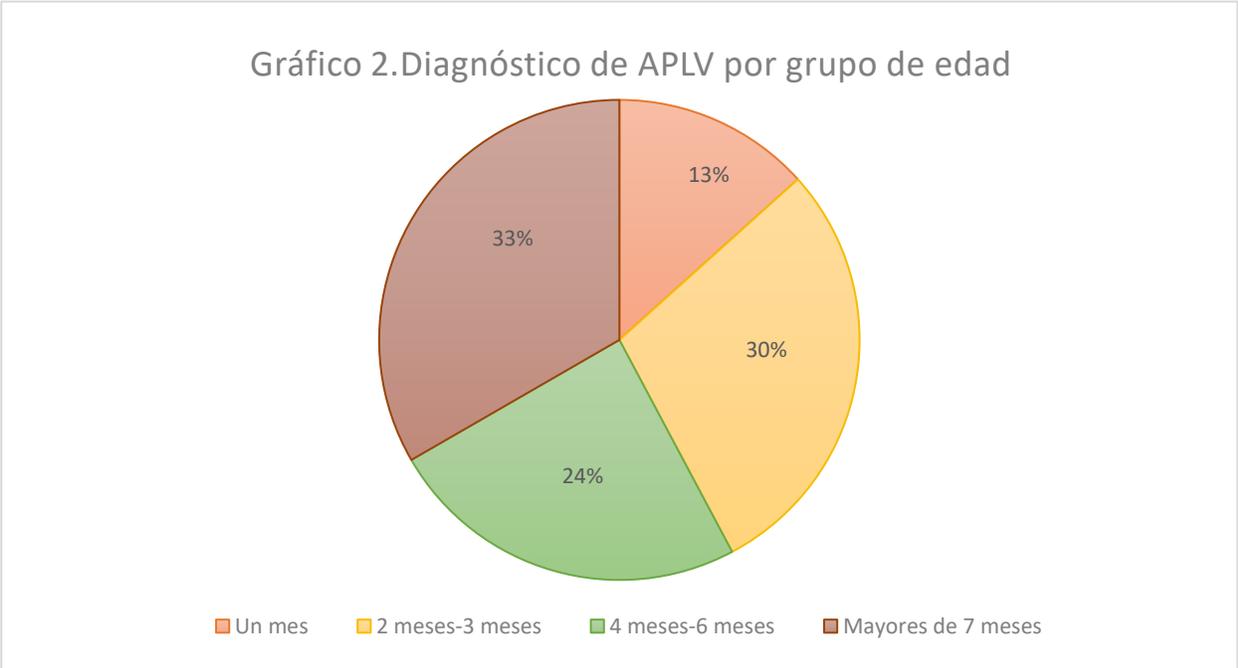
RESULTADOS

Durante el periodo de enero 2021 a enero 2022 se evaluaron 45 pacientes menores de 1 año con diagnóstico de APLV que acudieron a la consulta privada de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. De estos 21 son hombres y 24 son mujeres, que corresponde al 46% y 53%, respectivamente. (Gráfico 1).

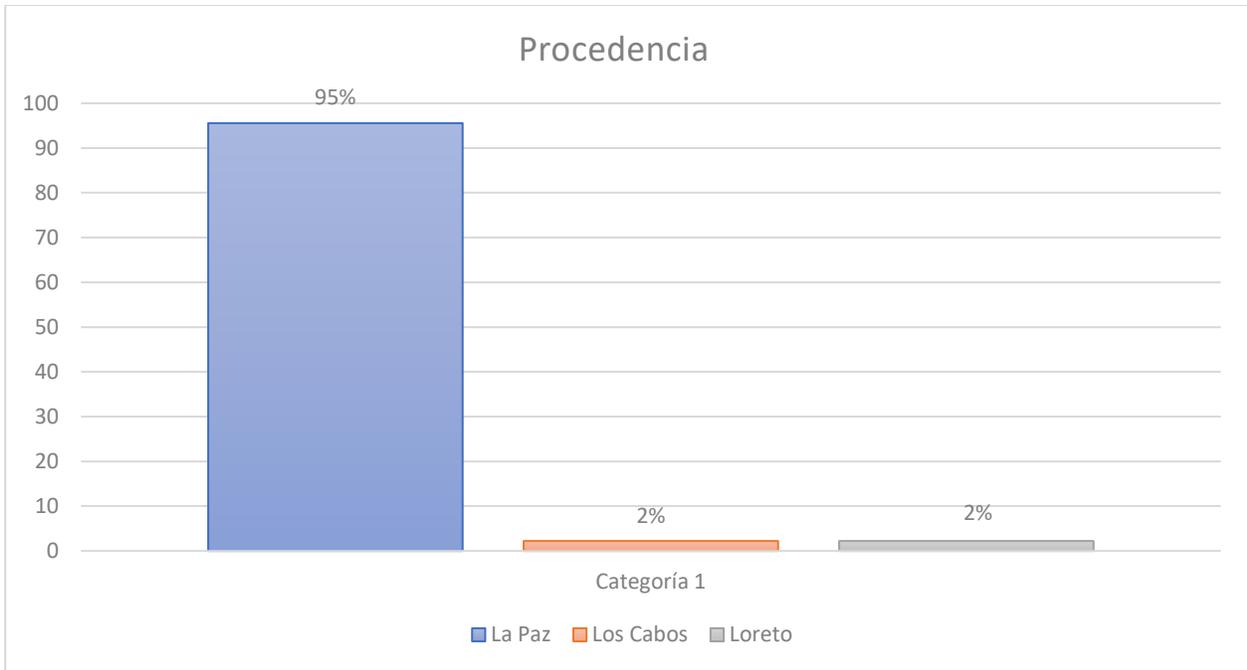


Los pacientes se dividieron por grupo de edad para facilitar el análisis de datos, en los siguientes grupos: Un mes, 2-3 meses, 4-6 meses y >7 meses.

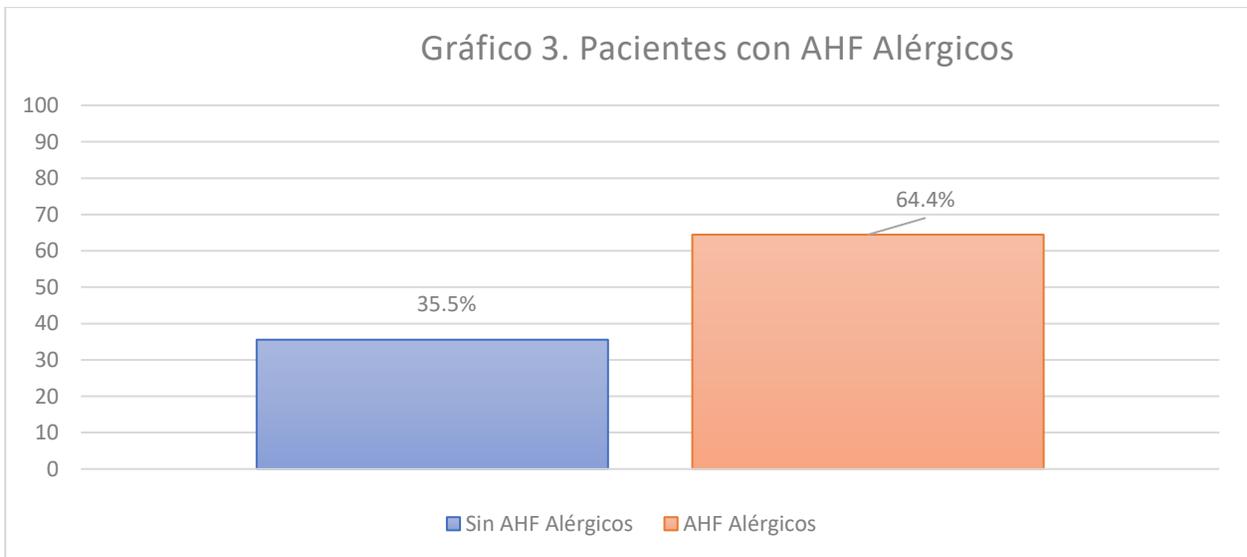
La frecuencia por edades se presenta de la siguiente manera: 6 pacientes de 1 mes (13%), 13 pacientes de 2-3 meses (30%), 11 pacientes 4-6 meses (24%), 15 pacientes >7 meses (33%).(Gráfico2).



En cuanto al lugar de procedencia de los pacientes, el total de ellos viven en Baja California Sur, la distribución por municipios es la siguiente: 43 pacientes de La Paz (95%), 1 paciente de San José del Cabo (2%), 1 paciente de Loreto (2%).

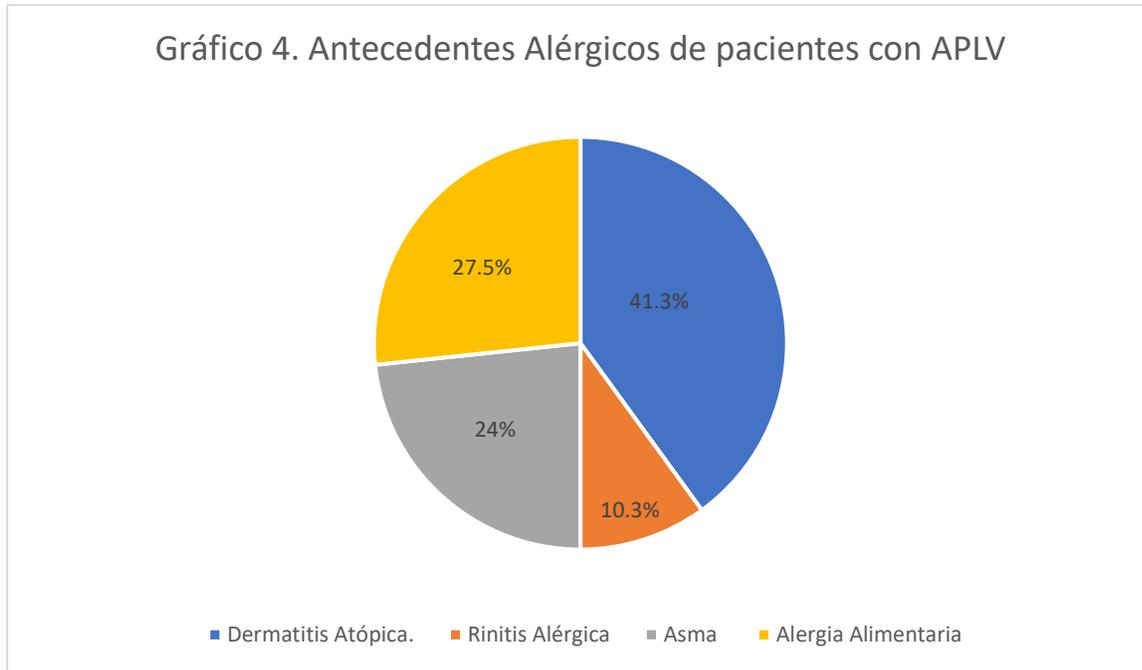


Respecto a los antecedentes heredofamiliares (AHF) alérgicos, 35 pacientes no tenían ningún antecedente heredofamiliar de alergia (35.5%) y 29 pacientes tenían antecedentes heredofamiliares alérgicos (64.4%). (Gráfico 3).

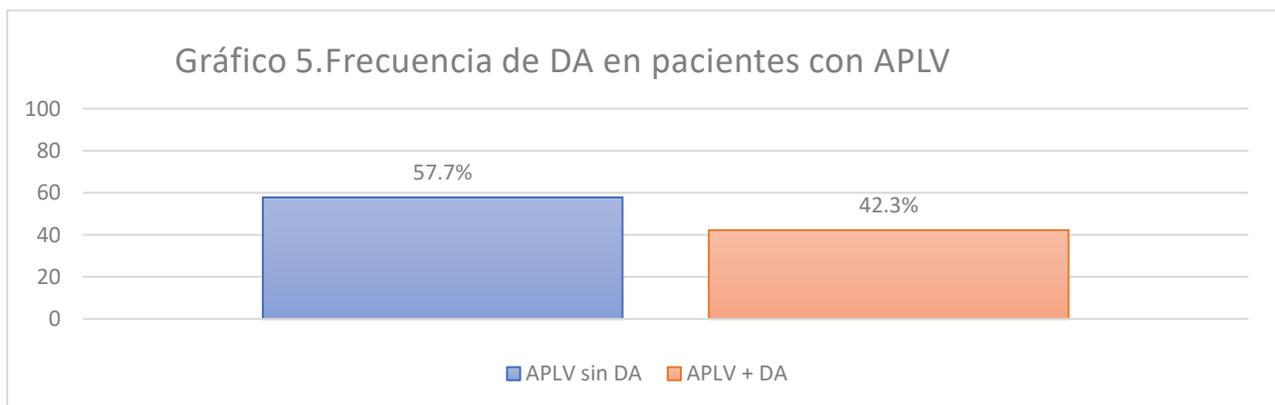


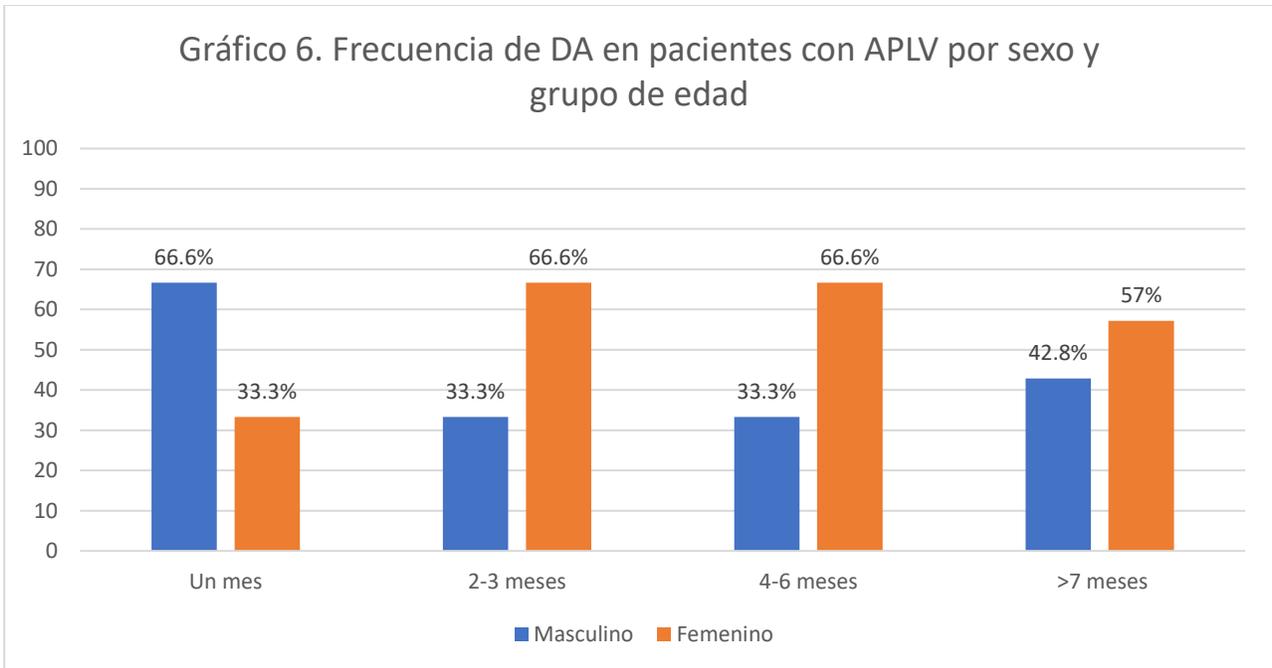
Del total de los pacientes con AHF alérgicos, los antecedentes específicos se presentaron de la siguiente manera: 12 pacientes tenían antecedente de dermatitis atópica (27.5%), 3

pacientes tenían antecedente de rinitis alérgica (10.3%), 7 tenían antecedente de Asma (24%), 8 pacientes tenían antecedente de alergia alimentaria (27.5%).



Se registraron 19 pacientes con APLV que además tenían diagnóstico de DA que corresponden al 64.4% del total. La frecuencia de APLV más DA por edad y sexo fue la siguiente: 3 pacientes de 1 mes (15.7%) de los cuales 2 eran hombres (66.6%) y 1 mujer (33.3%), 6 pacientes de 2-3 meses (31.5%) de los cuales 2 eran hombres (33.3%) y 4 mujeres (66.6%), 3 pacientes de 4-6 meses (15.7%) de los cuales 1 era hombre (33.3%) y 2 mujeres (66.6%) y 7 pacientes mayores a 7 meses (36.8%) de los cuales 3 (42.8%) eran hombres y 4 mujeres (57%). (Gráfico 5 y 6).





Se realizaron pruebas de leche a todos los pacientes para hacer el diagnóstico de APLV, las cuales mostraron los siguientes resultados: 42 pacientes (93.3%) tuvieron resultado positivo y 3 pacientes tuvieron resultado negativo (6.6%), a estos últimos se les realizó el diagnóstico de APLV por reto de leche. Las proteínas específicas de leche de vaca que más frecuentemente se presentaron en los pacientes con APLV fueron las siguientes: Caseína 5 pacientes (11%), Beta lactoglobulina 4 pacientes (9%), Caseína con Beta Lactoglobulina 33 pacientes (73%). (Gráfico 7 y 8).

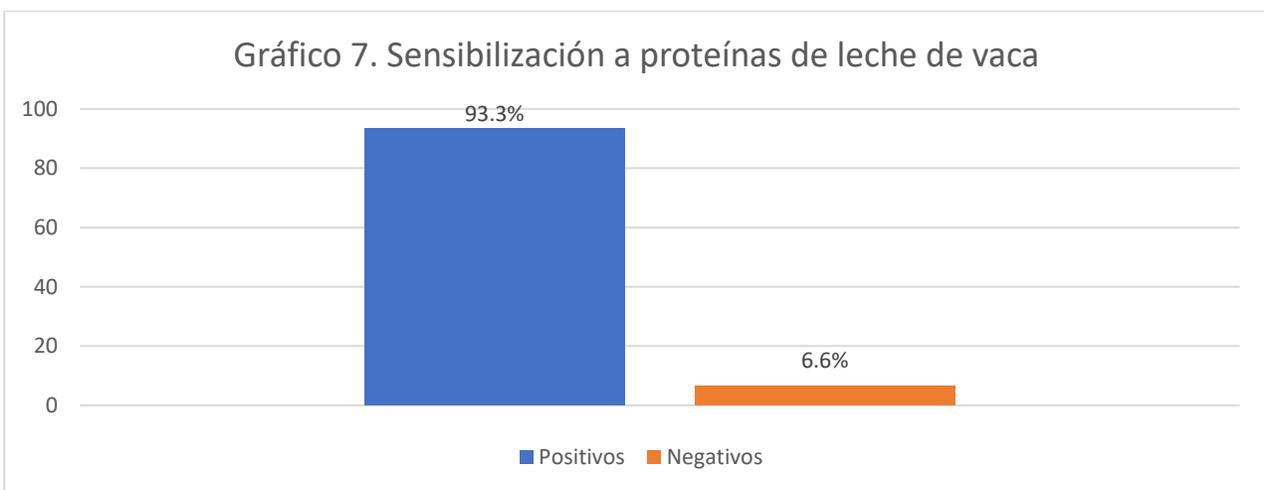
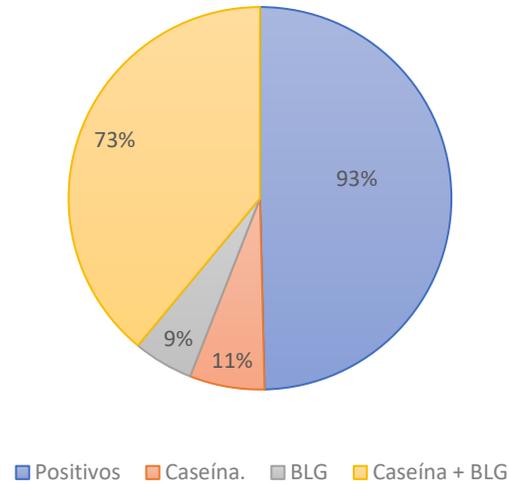
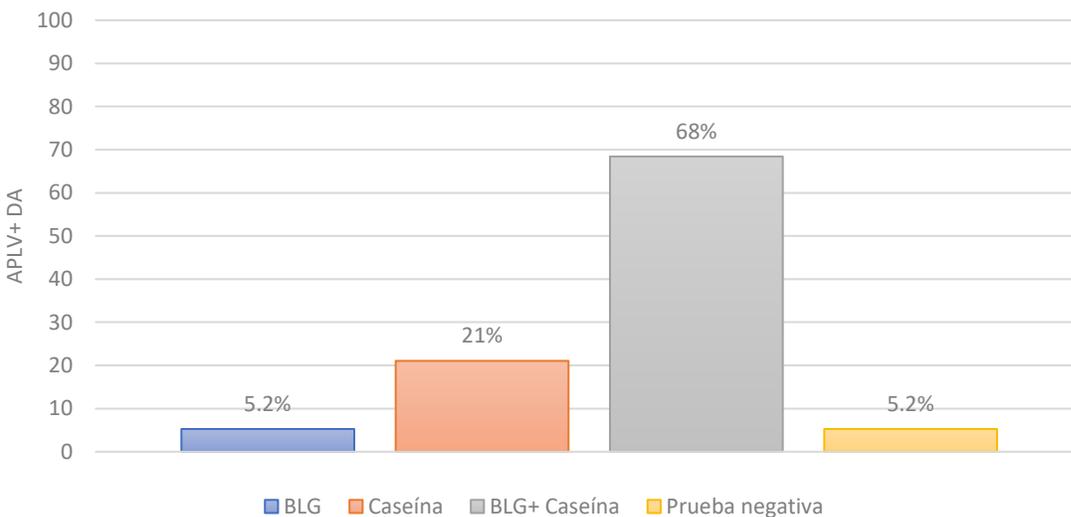


Gráfico 8. Sensibilización a proteínas específicas de leche de vaca

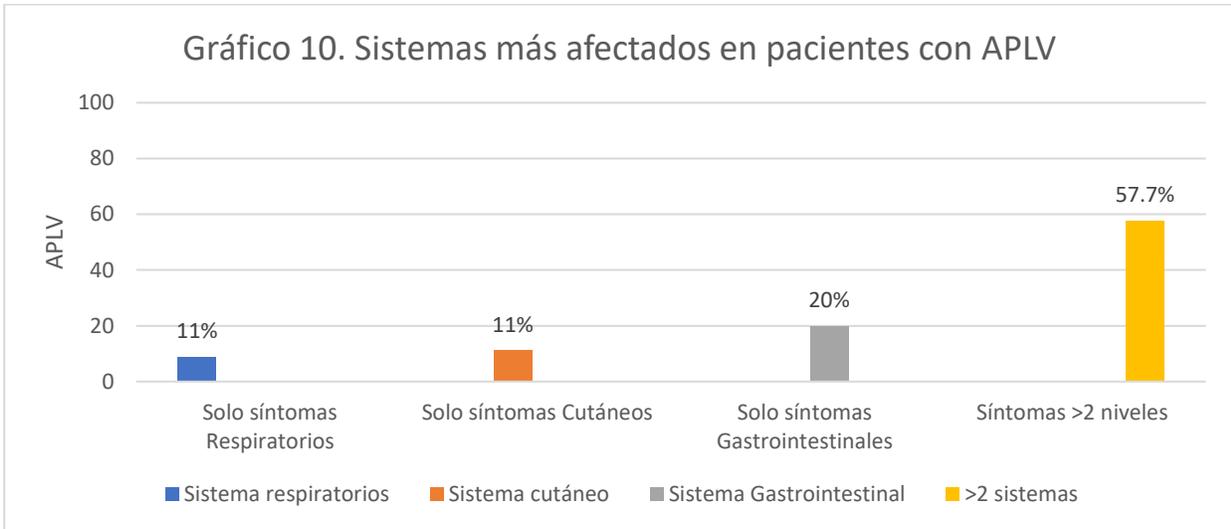


De los 19 pacientes con APLV más DA, se registraron cuáles eran las proteínas de leche de vaca que más frecuentemente se presentaron en este grupo de pacientes: Beta lactoglobulina 1 paciente (5.2%), Caseína 4 pacientes (21%), Beta lactoglobulina con Caseína 13 pacientes (68%). (Gráfico 9).

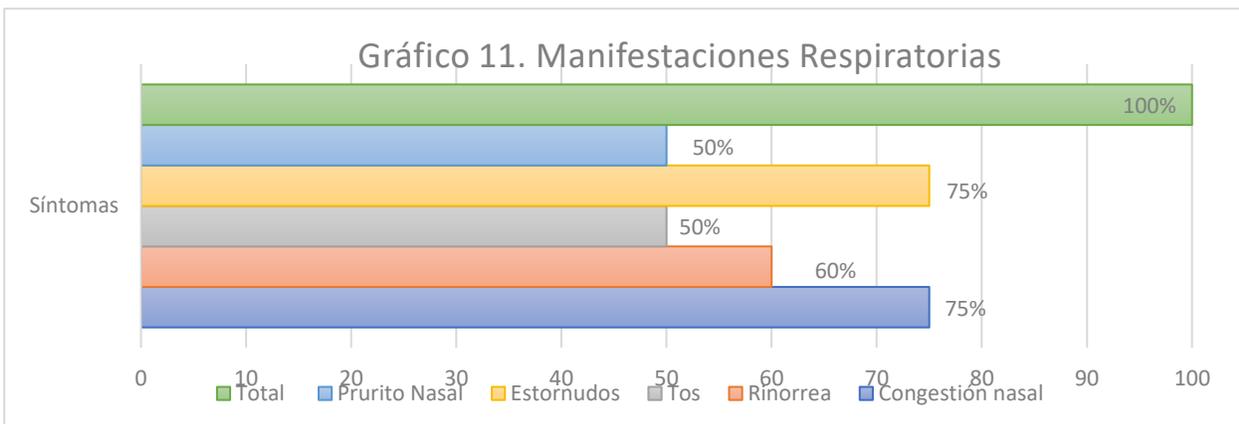
Gráfico 9. Sensibilización a proteínas en pacientes con APLV + DA



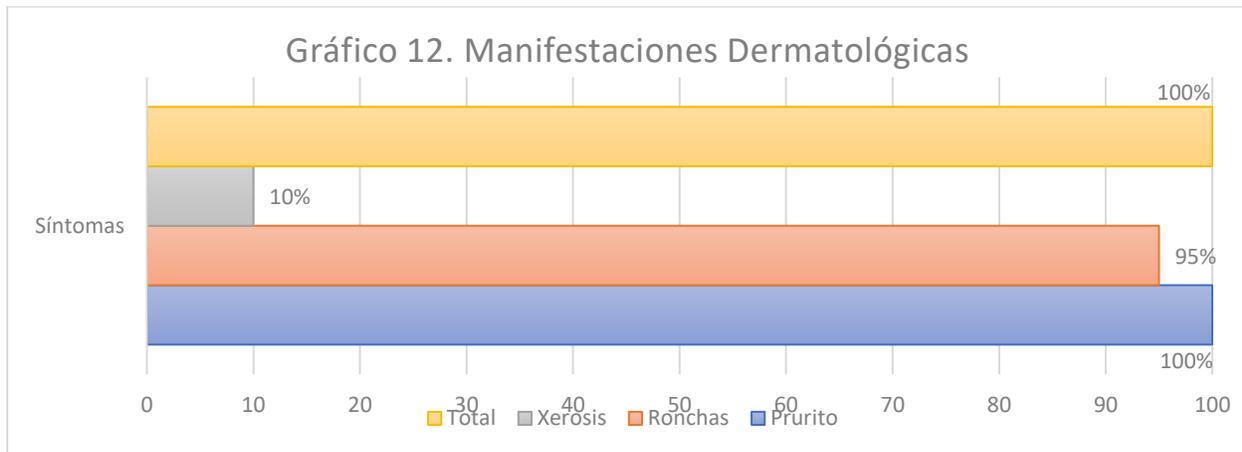
Se registraron los sistemas más frecuentemente afectados en pacientes con APLV, del total de pacientes, 19 (42%) tuvieron manifestaciones a nivel de un solo sistema expresado de la siguiente manera: 5 presentaron únicamente síntomas respiratorios (11%), 5 pacientes presentaron únicamente síntomas dermatológicos (11%), 9 pacientes presentaron únicamente síntomas gastrointestinales (20%) y 26 pacientes tenían manifestaciones clínicas a nivel de >2 sistemas. (57.7%). (Gráfico 10).



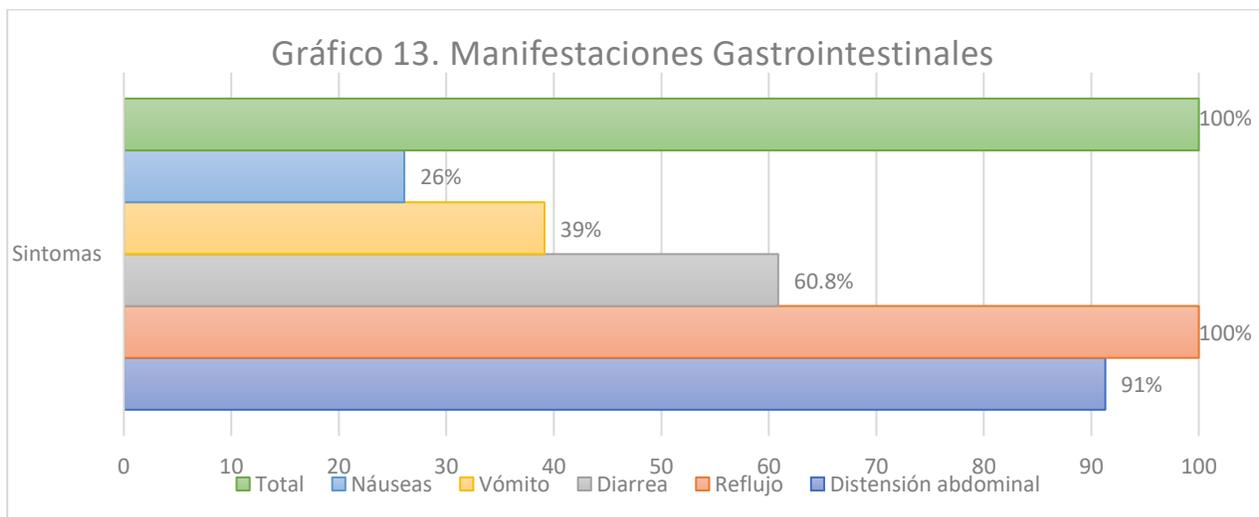
En cuanto a los pacientes con manifestaciones respiratorias se registró cuáles fueron los síntomas respiratorios más frecuentes, con los siguientes hallazgos: Un total de 20 pacientes con diferentes síntomas respiratorios (100%), de estos 15 pacientes presentaron congestión nasal (50%), 10 pacientes presentaron prurito nasal (50%), 10 pacientes presentaron tos (50%), 12 pacientes presentaron rinorrea (60%) y 15 pacientes presentaron estornudos (75%). (Gráfico 11).



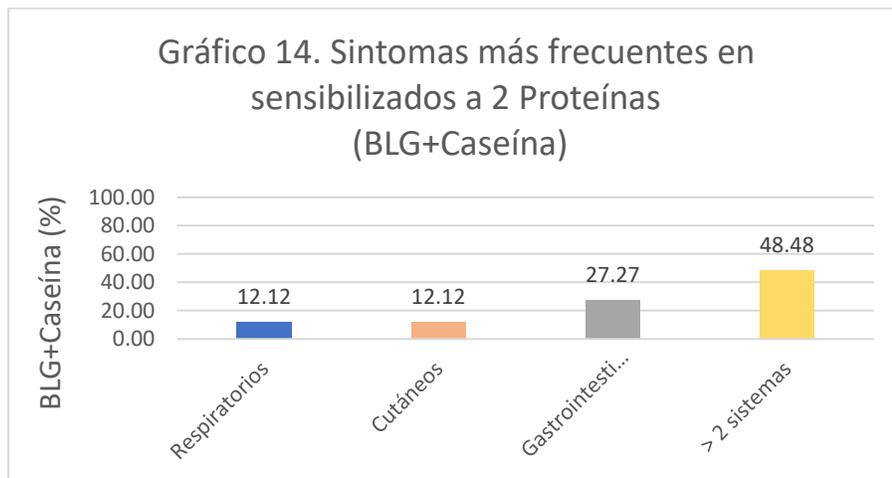
Respecto a los pacientes con manifestaciones dermatológicas, se registró cuáles fueron los síntomas más frecuentes, con los siguientes resultados: Un total de 20 pacientes con diferentes manifestaciones dermatológicas (100%), de los cuales 2 pacientes (10%) presentaron xerosis, 19 pacientes (95%) presentaron ronchas y 20 prurito (100%). (Gráfico 12).



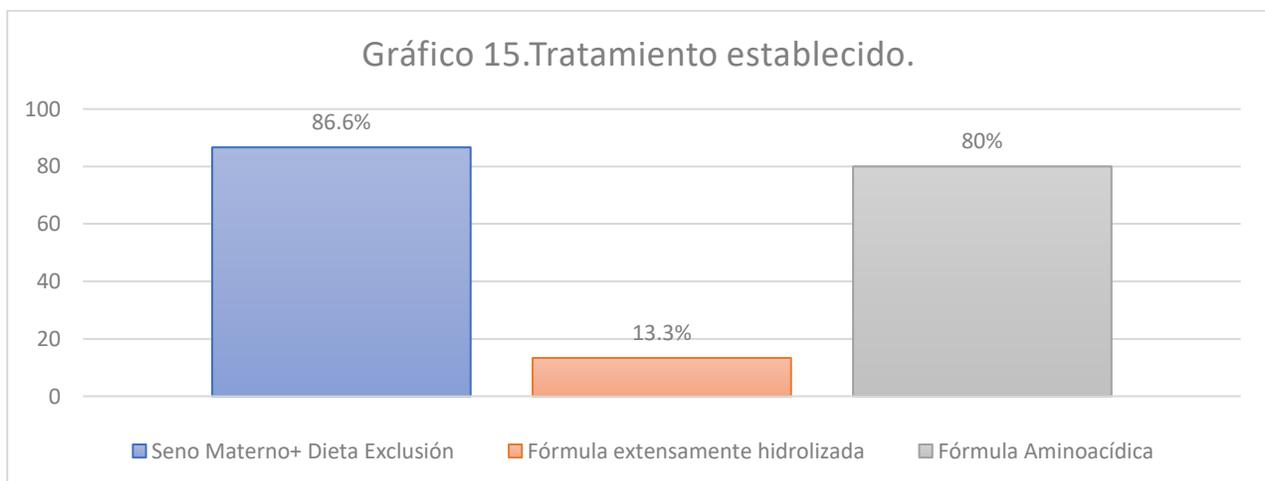
Se registraron los pacientes con manifestaciones gastrointestinales y de estos, se registró cuáles fueron los síntomas más frecuentes, con los siguientes resultados: Un total de 23 pacientes (100%) con diferentes manifestaciones gastrointestinales, de los cuales, 6 pacientes (26%) presentaron náuseas, 9 pacientes (39%) presentaron vómitos, 14 pacientes (60.8%) presentaron diarrea, 21 pacientes (91.3%) presentaron distensión abdominal y 23 pacientes (100%) presentaron reflujo. (Gráfico 13).



Del total de 42 pacientes sensibilizados a proteínas de leche de vaca, 33 de ellos estuvieron sensibilizados a 2 proteínas (Beta lactoglobulina y Caseína), de estos se determinó cuáles fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, con los siguientes resultados: 4 pacientes (12%) tuvieron manifestaciones respiratorias, 4 pacientes (12%) tuvieron manifestaciones cutáneas, 9 pacientes (27.2%) tuvieron manifestaciones gastrointestinales y 16 (48.5%) pacientes presentaron manifestaciones clínicas a nivel de 2 o más sistemas. (Gráfico 14).



Se estudió el tratamiento establecido en todos los pacientes, incluyendo a los pacientes con pruebas negativas, se obtuvieron los siguientes resultados: 6 pacientes (13.3%) recibieron fórmula extensamente hidrolizada, 39 pacientes (86.6%) recibieron seno materno más dieta de exclusión y 36 pacientes (80%) recibieron fórmula aminoacídica. (Gráfico 15).



DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis fue describir la frecuencia de dermatitis atópica en niños con alergia a la proteína de la leche de vacas menores de un año que acuden a un centro de consulta privada de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. La APLV es la alergia alimentaria más frecuente en el primer año de vida, desde hace años se ha estudiado que esta entidad puede provocar diferentes grados de severidad de DA. Ambas son entidades frecuentes en la edad pediátrica y pueden encontrarse ambas en un mismo paciente.

Aunque no existen datos epidemiológicos internacionales comparables sobre la prevalencia de la APLV, dado que hay diferentes métodos en la evaluación clínica, los resultados de los estudios de cohortes y los metaanálisis evidencian un pico de prevalencia (2-3 %) en el primer año de vida. ⁽²⁷⁻²⁸⁾. En este estudio a 15 pacientes (33%) se les realizó el diagnóstico de APLV entre los 7 y 12 meses de edad, lo que coincide con la edad habitual de aparición de esta entidad.

De acuerdo a la literatura internacional la alergia alimentaria es más común en hombres que en mujeres en la infancia ⁽²⁹⁻³⁰⁾, en un estudio realizado en 2020 en un centro privado de la Ciudad de México se diagnosticaron 62 pacientes con APLV, el 61.3% de los pacientes fueron hombres y 38.3% fueron mujeres, a diferencia de nuestro estudio en donde el 53% de los pacientes son mujeres y el 46% son hombres. ⁽³⁰⁾.

Los síntomas que se pueden presentar en la APLV se dividen en manifestaciones mediadas por IgE, no mediadas por IgE y de patrón mixto, de las cuales podemos encontrar involucro del sistema respiratorio, cutáneo y gastrointestinal. En una revisión sistemática realizada en 2002, se encontró que el 50% de los pacientes presentaban síntomas cutáneos, el 60% síntomas gastrointestinales y 30% síntomas respiratorios. ⁽³¹⁾. En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas a nivel de diferentes sistemas se presentaron de la siguiente manera: 5 presentaron únicamente síntomas respiratorios (11%), 5 pacientes presentaron únicamente síntomas dermatológicos (11%), 9 pacientes presentaron únicamente síntomas gastrointestinales (20%) y 26 pacientes tenían manifestaciones clínicas a nivel de >2 sistemas. (57.7%).

En México no existen estudios reportados que hayan analizado la sensibilización a proteínas específicas de leche de vaca. En la literatura internacional, un estudio realizado en un hospital de Taiwán publicado en 2012, analizó las proteínas específicas más frecuentes en 190 niños con APLV con los siguientes hallazgos: 60% sensibilizados a alfa lactoalbúmina, 46.84% sensibilizados a beta lactoglobulina y 40.53% a caseína. ⁽³²⁾.

En nuestro estudio, la sensibilización a proteínas se presentó de la siguiente manera: Caseína 5 pacientes (11%), Beta lactoglobulina 4 pacientes (9%), Caseína con Beta Lactoglobulina 33 pacientes (73%). A diferencia de lo reportado en el estudio antes mencionado, en donde la alfa-lactoalbúmina fue la proteína más frecuente, en este trabajo no se registró ningún paciente positivo a alfa lactoalbúmina y la proteína más común en pacientes sensibilizados fue la caseína.

En cuanto a la DA, el 60% de los casos inician con manifestaciones antes del año de edad, es más frecuente en el sexo femenino. En un estudio realizado en el Hospital Juárez de México en un periodo de 5 años entre enero 2015 a enero 2020, se diagnosticaron 208 pacientes con DA de los cuales el 58% eran hombres y 42% eran mujeres, de estos 30 tuvieron APLV como diagnóstico concomitante (14.4%). ⁽³³⁻³⁴⁾. En nuestro estudio, del total de 19 pacientes con DA el 57.8% fueron mujeres y 42.2% fueron hombres.

La APLV, está involucrada en un 20% de niños europeos con DA. ⁽³⁵⁾. Se realizó una búsqueda dirigida a la literatura en México sobre el diagnóstico de sensibilización a proteínas específicas de la leche de vaca y la frecuencia de DA en pacientes con APLV, en donde se encontró únicamente un estudio realizado en el noreste del país el cual utilizó una población de niños entre 0-5 años, a diferencia de nuestro estudio en el que la edad tope de la población fue 12 meses de edad, por lo que el actual estudio sería el primero de este tipo. ⁽³⁶⁾.

En el estudio previamente mencionado, la sensibilización a proteínas específicas de leche de vaca más frecuentes en 24 pacientes con APLV más DA, fueron las siguientes: alfa

lactoalbúmina en 7 pacientes (29.1%), beta lactoglobulina con 6 pacientes (25%), caseína con 5 pacientes (20.8%) ⁽³⁶⁾.

En nuestro estudio, un total de 19 pacientes tenían APLV más DA con la siguiente frecuencia de sensibilización a proteínas: beta lactoglobulina 1 paciente (5.2%), caseína 4 pacientes (21%), beta lactoglobulina con caseína 13 pacientes (68%). La diferencia con el estudio anterior radica en que, en nuestro trabajo, ningún paciente estaba sensibilizado a alfa-lactoalbúmina, además otra diferencia es que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes con APLV más DA estaban sensibilizados a 2 proteínas y no solo a una.

En el 2017 se publicó un estudio realizado en niños tailandeses con diagnóstico de APLV, se analizaron cuáles fueron las proteínas más frecuentes a las que se encontraban sensibilizados, así como las manifestaciones clínicas que presentaron, se observaron los siguientes resultados: 13 pacientes en total con diagnóstico de APLV, con sensibilización a beta lactoglobulina + caseína en 91.7%, alfa lactoalbúmina (66.7%). De los 13 pacientes, 10 tenían DA (77%). De estos últimos, todos tuvieron manifestaciones cutáneas sin especificar si tenían otras manifestaciones a otro nivel, los otros 3 pacientes (23%) presentaron síntomas cutáneos de tipo urticaria acompañado de síntomas gastrointestinales. ⁽³⁷⁾.

En nuestro estudio, de los 33 pacientes sensibilizados a 2 proteínas (Beta lactoglobulina +caseína): 4 pacientes (12%) tuvieron manifestaciones respiratorias, 4 pacientes (12%) tuvieron manifestaciones cutáneas, 9 pacientes (27.2%) tuvieron manifestaciones gastrointestinales y 16 (48.5%) pacientes presentaron manifestaciones clínicas a nivel de 2 o más sistemas. Además de los 33 pacientes, 13 de ellos (39.3%) tenían dermatitis atópica.

CONCLUSIONES

En la población pediátrica estudiada en una región de Baja California Sur, se observaron 45 pacientes con APLV de los cuales 19 (42%) tenían dermatitis atópica. Este es el primer estudio realizado en el estado, en el que se evaluó el perfil de sensibilización a proteínas específicas de leche de vaca y las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas.

Nuestro estudio muestra el panorama de sensibilización molecular a APLV y su asociación con síntomas clínicos, según la sensibilización. Podríamos decir que aquellos pacientes que están sensibilizados a 2 o más proteínas de la leche de vaca, se ven afectados clínicamente a nivel de más de 2 sistemas.

La piel es uno de los órganos que más frecuentemente se ve involucrado en los pacientes con APLV, en ellos, las manifestaciones de DA suelen ser más severas, especialmente en aquellos con evidencia de sensibilización a proteínas específicas de leche de vaca.

En el presente trabajo, casi la mitad de los pacientes con APLV tuvieron DA, por lo que se podría decir que la APLV tiene un rol significativo en la presentación clínica de dermatitis atópica. La caracterización adecuada de estos pacientes a través del perfil de sensibilización sirve para mejorar no solo el tratamiento sino también la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- i Redondo, M. R. (2012). Dermatitis atópica. *PediatríaIntegral*, 213.
- 2.- Lyons, J. J., Milner, J. D., & Stone, K. D. (2015). Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunology and Allergy Clinics*, 35(1), 161-183.
- 3.- Figueras-Nart, I., & Palomares-Gracia, O. (2019). Atopic Dermatitis: From Physiopathology to the Clinics. In *Atopic Dermatitis*. IntechOpen.
- 4.- Osawa, R., Akiyama, M., & Shimizu, H. (2011). Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergology International*, 60(1), 1-9.
- 5.- Lonne-Rahm, S. B., Rickberg, H., El-Nour, H., Mårin, P., Azmitia, E. C., & Nordlind, K. (2008). Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(1), 11-18.
- 6.- Hanifin, J. M. (1980). Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*, 92, 44-47.
- 7.- Martorell-Aragonés, A., Martorell-calatayud, C., & Martorell-Calatayud, A. (2011). Avances en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. *Anales de Pediatría Continuada*, 9(2), 73-80.
- 8.- Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. (2019, March). Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 40, No. 2, p. 84). OceanSide Publications.
- 9.-E. Hierro Delgado, S-López Lapeña.(2018) *Pediatr Integral* 2018; XXII (2): 76–86.
- 10.-Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Muraro, A., Werfel, T., Cardona, V., ... & EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(1), 62-75.
- 11.- Johansson, S. G. O., Hourihane, J. B., Bousquet, J., Brujnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., ... & Wüthrich, B. (2001). A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 56(9), 813-824.
- 12.-Koletzko, S., Niggemann, B., Arató, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., ... & Vandenplas, Y. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(2), 221-229.

- 13.- Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., ... & Schwaninger, J. M. (2011). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(1), 175-192.
- 14.-Fiocchi, A., Dahda, L., Dupont, C., Campoy, C., Fierro, V., & Nieto, A. (2016). Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organization Journal*, 9(1), 1-11.
- 15.- Meyer, R., Groetch, M., & Venter, C. (2018). When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(2), 383-399.
- 16.-Vandenplas, Y. (2017). Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*, 9(7), 731.
- 17.- Rodríguez, I. V., López, J. G. H., & Hernández, R. E. H. (2017). Alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 26(1), 5-15.
- 18.-Kjaer, Henrik Fomsgaard, et al. "The prevalence of allergic diseases in an unselected group of -year-old children. The DARC birth cohort study." *Pediatric allergy and immunology* 19.8 (2008): 737-745.
- 19.- Giannetti, A., Cipriani, F., Indio, V., Gallucci, M., Caffarelli, C., & Ricci, G. (2019). Influence of Atopic Dermatitis on Cow's Milk Allergy in Children. *Medicina*, 55(8), 460.
- 20.-Sampson, H. A., and R. Albergo. "Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 74.1 (1984): 26-33.
- 21.-Herrera Sanchez, Et Al. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Revista alergia de México. Rev Alerg Mex.* 2019;6 (2): 192-204.
- 22.-Flom, J. D., & Sicherer, S. H. (2019). Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*, 11(5), 1051.
- 23.-Bustamante, R. C., Pérez, M. P. S., Nogales, D. B., Barrios, E. M., Mondragón, F. Z., Rivera, N. M., ... & Mayans, J. A. R. (2007). Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría*, 20(82), 51-59.

- 24.-Luyt, D., Ball, H., Makwana, N., Green, M. R., Bravin, K., Nasser, S. M., & Clark, A. T. (2014). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(5), 642-672.
- 25.- Fiocchi, A., Schünemann, H. J., Brozek, J., Restani, P., Beyer, K., Troncone, R., ... & Lockey, R. F. (2010). Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 126(6), 1119-1128.
- 26.- Drucker, A. M., Wang, A. R., Li, W. Q., Sevetson, E., Block, J. K., & Qureshi, A. A. (2017). The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(1), 26-30.
- 27.- Vanto, T., Helppilä, S., Juntunen-Backman, K., Kalimo, K., Klemola, T., Korpela, R., & Koskinen, P. (2004). Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *The Journal of pediatrics*, 144(2), 218-222.
- 28.- Savage, J., & Johns, C. B. (2015). Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunology and Allergy Clinics*, 35(1), 45-59.
- 29.- Mallol, J., Crane, J., von Mutius, E., Odhiambo, J., Keil, U., Stewart, A., & ISAAC Phase Three Study Group. (2013). The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergologia et immunopathologia*, 41(2), 73-85.
- 30.- Pali-Schöll, Isabella, and Erika Jensen-Jarolim. "Gender aspects in food allergy." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 19.3 (2019): 249-255.
- 31.- Høst, A. (2002). Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 33-37.
- 32.-Chen, F. M., Lee, J. H., Yang, Y. H., Lin, Y. T., Wang, L. C., Yu, H. H., & Chiang, B. L. (2014). Analysis of α -lactalbumin-, β -lactoglobulin-, and casein-specific IgE among children with atopic diseases in a tertiary medical center in northern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 47(2), 130-136.
- 33.- Kay, J., Gawkrödger, D. J., Mortimer, M. J., & Jaron, A. G. (1994). The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30(1), 35-39.

- 34.-García D., Moncayo C. (2021) Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes pediátricos con dermatitis atópica del Hospital Juárez de México de enero de 2015 a enero de 2020 / 2021. Universidad Nacional Autónoma de México.
- 35.- Oranje, A. P., & Wolkerstorfer, A. (2002). Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 52-55.
- 36.- Rivero Arias, D. M. (2016). Prevalencia de sensibilización a proteínas de la leche de vaca en niños con dermatitis atópica en un centro de referencia para la atención de enfermedades alérgicas (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- 37.- Jessadapakorn, W., Sangsupawanich, P., Wootipoom, N., Suddeaugrai, O., & Yuenyongviwat, A. (2017). Component-resolved diagnostics in Thai children with cow's milk and egg allergy. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 35(4), 179-185.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

Iniciales del paciente: _____

FN: DD/MM/AA

Sexo: Hombre ___ Mujer ___

Origen:

Edad: _____ Peso _____ Talla: _____

Diagnóstico de DA: SI ___ NO ___

APLV: Presente _____ Ausente _____

- Alfa lacto-globulina: Si ___ No ___
- Beta lacto-globulina: Si ___ No ___
- Caseína: Si ___ No ___

AHF Alérgicos: Si ___ No ___

Síntomas de APLV asociados a DA:

1.-Gastrointestinales

-Náuseas o vómitos: Si ___ No ___ -Evacuaciones disminuidas de consistencia: Si ___ No ___

-Distensión abdominal: SI ___ No ___ Dolor abdominal Si ___ No ___

2.-Respiratorios

-Rinorrea: Si ___ No ___ -Congestión nasal: SI ___ No ___ - Tos: Si ___ No ___

-Sibilancias: Si ___ No ___

3.-Dermatológicos

-Prurito: Si ___ No ___ -Ronchas: Si ___ No ___ Xerosis: Si ___ No ___

Dieta de eliminación: Si ___ No ___

Fórmula sustitutiva: Si ___ No ___

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Registro de Protocolo: HGEJMS/096 /096.

Título del Protocolo:

FRECUENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.

Investigador Principal: Kevin López Suárez

Fecha de sometimiento del proyecto: Mayo de 2021

Fecha de aprobación por las comisiones: 02 de Junio de 2022

Fecha aproximada de término: Junio de 2022

Instrucciones: Favor de anotar en los encabezados de las columnas los meses y año del bimestre a planificar. En el renglón que corresponda marcar con una X para la actividad correspondiente si aplica en el protocolo.

Fecha de inicio: (mes/año)	BIMESTRE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAYO/2021												
ACTIVIDAD												
Elaboración del protocolo												
Recolección de datos												
Captura de datos												
Análisis de datos												
Inclusión de pacientes												

Realización de estudios												
Análisis de los estudios												
Presentación de resultados												
Elaboración de manuscritos												
Publicación												

OTRAS ACTIVIDADES (ESPECIFICAR)

Nombre y firma del investigador principal



GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LAS CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

b) Investigación con riesgo mínimo ²

SI NO

² Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

SI NO

³ Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los

que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.

3. En el caso de incluir el Formato de Consentimiento Informado, señalar si están integrados los siguientes aspectos: No aplica

- | | | | | |
|---|----|--------------------------|----|--------------------------|
| a) Justificación y objetivos de la investigación | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| c) Molestias y riesgos esperados | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| d) Beneficios que pudieran obtenerse | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

- j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando SI NO
- k) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que, si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación SI NO
- m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe SI NO
- ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario SI NO

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades SI NO
- b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate. SI NO
- c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer. SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos. **NO PROCEDE**

- a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición? SI NO

- b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto) **SI** **NO**
- c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación **SI** **NO**
- d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación **SI** **NO**
- e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido) **SI** **NO**
- f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio **SI** **NO**
- g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente **SI** **NO**
- h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información **SI** **NO**
- i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación **SI** **NO**
- j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad **SI** **NO**



Hospital General Juan María de Salvatierra

FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

FECHA	DÍA	MES	AÑO
	02	06	2022

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

096-096-2022

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:

FRECUENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	
No aplica	x

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI NO aplica

Si la respuesta es "NO aplica" a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)