

**FACTORES PREDICTIVOS PARA ENFERMEDAD RENAL EN
PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN**

RICARDO ERNESTO YEPEZ ZAMBRANO

Fellow de reumatología pediátrica

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

BOGOTÁ, 2012

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

“Factores predictivos para enfermedad renal en púrpura de Henoch-Schönlein”

Fundación Cardioinfantil IC

Hospital Simón Bolívar

IPS Reumaped

Investigación de postgrado

Investigador principal: Ricardo Ernesto Yépez Zambrano

Asesores temáticos: Dra. Clara Malagón.

Dra. Luz Stella Gonzales.

Asesores metodológicos: Dra. Erika Méndez.

Dra. Viviana Rodríguez

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Página de Agradecimiento

Agradezco a mis tutores, Dras. Clara Malagón y Luz Stella Gonzales, y a mis asesores metodológicos y estadístico de la Universidad El Bosque por su guía y colaboración durante todo el proceso en la realización de este trabajo. A la Fundación Cardioinfantil, Hospital Simón Bolívar e IPS Reumaped mis agradecimientos por facilitar el acceso a sus registros y pacientes.

Guía de contenido

Introducción	12
Marco Teórico	13
Nefropatía de la PHS (NPHS).....	15
PHS en Colombia.....	18
Factores predictivos para desarrollar compromiso renal en PHS	20
Problema.....	24
Justificación.....	25
Objetivos	26
Objetivo General	26
Objetivos específicos.....	26
Propósito	27
Aspectos metodológicos.....	28
Tipo de estudio	28
Población.....	28
Criterios de inclusión	28

Criterios de exclusión.....	29
Muestra.....	29
Variables.....	30
Técnica de recolección de la información.....	34
Materiales y métodos	35
Plan de análisis	36
Aspectos Éticos	38
Cronograma	39
Presupuesto	40
Resultados	41
Resultados esperados.....	41
Impacto esperado a partir de los resultados	41
Resultados	42
Discusión.....	55
Conclusiones	60
Referencias	62
Anexos.....	67

Anexo 1. Organigrama	67
Anexo 2. Instrumento de recolección de información	68
Anexo 3. Consentimiento informado	70
Anexo 4. Lista de siglas	71

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Comparación de una serie de estudios sobre factores predictivos para compromiso renal en PHS.	20
Tabla 2. Comparación de diferentes factores predictivos para compromiso renal en PHS, análisis bivariado.....	21
Tabla 3. Comparación de diferentes factores predictivos para compromiso renal en PHS, análisis multivariado.	22
Tabla 4. Descripción de las principales características clínicas y paraclínicas entre casos y controles.....	43
Tabla 5. Comparación entre casos y controles de las variables edad al momento del diagnóstico de la PHS, tiempo para la presentación del compromiso renal, recaídas de la enfermedad y seguimiento clínico.	45
Tabla 6. Tipos de compromiso renal en pacientes casos.....	45
Tabla 7. Comparación entre clasificación histológica de Haas y características del compromiso renal en los pacientes casos.....	48
Tabla 8. Comparación de resultados de laboratorio clínico entre casos y controles al momento del debut de la PHS.....	50
Tabla 9. Comparación de factores asociados a compromiso renal entre pacientes casos y controles.....	51

Tabla 10. Análisis multivariado de los factores asociados con nefritis en pacientes con PHS.....	52
Tabla 11. Modelo preliminar de regresión logística.	53
Tabla 12. Modelo definitivo de regresión logística.....	54
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que ilustra la sobrevida libre de nefritis evaluada en semanas desde el momento de aparición de la enfermedad (PHS).....	47
Figura 2. Distribución de frecuencias de factores predictivos para compromiso renal en PHS....	52

El propósito de este estudio fue evaluar la presencia de factores predictivos para compromiso renal en pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. Se realizó un estudio ambispectivo multicéntrico de casos y controles en un periodo de 12 años y se elaboró un análisis de regresión logística.

La población correspondió a 45 casos y 45 controles. De los casos el 80% presentó el compromiso renal dentro de las diez semanas del inicio de la enfermedad. Las principales manifestaciones clínicas fueron hematuria (45.6%), proteinuria (15.6%), síndrome nefrótico (7.8%) y proteinuria en rango nefrótico (4.4%). 9 de 16 casos que tuvieron biopsia renal fueron clase IV.

Al análisis multivariado los factores predictivos encontrados fueron el antecedente de infección precedente (OR 0.24 IC 95% 0.10-0.59 p=0.0015), brote en piel mayor a un mes (OR 6.3 IC 95% 2.01-21.81 p= 0.0003), angina intestinal (OR 2.9 IC 95% 1.07-8 p=0.0189), sangrado intestinal (OR 6.37 IC 95% 1.55-36.9 p=0.0030) y la presencia de recaídas de la enfermedad (OR 4 IC 95% 1.47-11.17 p=0.0023). Tras la realización del modelo de regresión logística solo el riesgo de estar expuesto al uso previo de corticoides fue estadísticamente significativo (OR 3.85 IC 95% 1.72-8.61 p=0.001).

En conclusión los pacientes con un brote cutáneo persistente por más de un mes, angina y sangrado intestinal y que tuvieron una recaída de la enfermedad, presentaron una mayor incidencia de compromiso renal de PHS. El uso de corticoides no demostró ser útil en la prevención de la nefritis y podría incluso ser un factor deletéreo en la evolución de la enfermedad.

Palabras Claves: púrpura de Henoch-Shönlein, nefropatía de la púrpura de Henoch-Schönlein, nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, factores predictivos, factores asociados.

The aim of this study was to evaluate predictive factors for renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. A multicentric ambispective case control study was done in a 12 years period and a logistic regression analysis was performed.

There were 45 cases and 45 controls. 80% of cases had renal involvement in the first 10 weeks from the onset of the illness. The main renal features were hematuria (45.6%), proteinuria (15.6%), nephrotic syndrome (7.8%) and nephrotic range proteinuria (4.4%). 9 out of 16 cases with renal biopsy were class IV.

The multivariate analysis for predictive factors showed previous infection (OR 0.24 CI 95% 0.10-0.59 $p=0.0015$), skin rash for more than 1 month (OR 6.3 CI 95% 2.01-21.81 $p=0.0003$), intestinal angina (OR 2.9 CI 95% 1.07-8 $p=0.0189$), intestinal bleeding (OR 6.37 CI 95% 1.55-36.9 $p=0.0030$) and the presence of relapses (OR 4 IC 95% 1.47-11.17 $p=0.0023$). Logistic regression analysis showed only the risk after exposure of corticosteroids had statistical significance (OR 3.85 IC 95% 1.72-8.61 $p=0.001$).

In conclusion patients with skin rash longer than 1 month, intestinal angina, intestinal bleeding or relapses of the disease had a higher incidence of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. The use of corticosteroids did not prevent this outcome but may also be a risk factor in the evolution of the disease.

Key Words: Henoch-Schönlein purpura, nephropathy of Henoch-Schönlein purpura, Henoch-Schönlein nephritis, predictive risk factors, associated risk factors.

Introducción

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis primaria más prevalente en la población pediátrica, se presenta en todas las regiones geográficas y afecta a niños y niñas de todas las razas.

A pesar que en general su curso natural es el de una enfermedad benigna, hasta el 40% de los pacientes presentan compromiso renal manifestado por hematuria y / o proteinuria durante o posterior a la presentación de la vasculitis.

El compromiso renal es un indicador de peor pronóstico en estos pacientes y hasta 1% de ellos pueden progresar a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) requiriendo frecuentes atenciones sanitarias lo cual genera un mayor gasto en los sistemas de salud.

En la práctica clínica es muy útil el reconocimiento de grupos de riesgo de pacientes para poder realizar un seguimiento adecuado de detección y tratamiento oportuno de complicaciones.

En PHS no se utilizan de forma rutinaria el rastreo de factores predictivos para compromiso renal y de severidad del mismo, lo cual tiene implicaciones importantes tanto terapéuticas como pronósticas.

Por lo anterior, se consideró importante la realización de un estudio analítico que permitiera establecer factores predictivos o asociados con el fin de determinar grupos poblacionales de riesgo para presentar compromiso renal en pacientes con PHS.

Marco Teórico

Las vasculitis son un grupo de entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos tanto de pequeño, mediano o grande vaso. Como grupo comprenden entre el uno y seis por ciento de las patologías atendidas en la consulta de reumatología pediátrica (1–3).

La vasculitis más frecuente en pediatría es la PHS y corresponde cerca al 90% de los casos de vasculitis primaria según la población a estudio. Su incidencia se estima aproximadamente en 10 a 20 casos por 100.000 niños por año, con una distribución de sexo siendo más frecuente en niños que en niñas (1.5 a 1). La edad de inicio tiene un pico de presentación a los cinco a siete años de edad presentándose en la mayoría de las veces antes de los diez años de edad (90% de los casos). En países donde existen estaciones es más frecuente en otoño e invierno (4–6).

Dentro de la fisiopatología de la PHS se consideran varios posibles mecanismos implicados: 1). mimetismo molecular, 2). liberación de auto antígenos que no están normalmente expuestos para ser reconocidos por el sistema inmunológico, 3). formación de neo antígenos a través de la interacción directa de los micro organismos con la pared vascular y 4). acción de súper antígenos (6).

Los principales mediadores inflamatorios vinculados a PHS son el factor de necrosis tumoral α (FNT α), IL6, IL8, factor de crecimiento transformante β (FCT β) (el cual estimula el cambio de clase de IgA), el factor de crecimiento vascular endotelial, el aumento de especies reactivas de oxígeno y el leucotrieno E4 (6).

El principal evento fisiopatológico en PHS es el depósito de inmunoglobulina A. Se ha encontrado su aumento en fases tempranas de la enfermedad, en particular la alteración de la glicosilación de IgA1 lo que se asocia a la formación de depósitos inmunes, también se ha detectado auto anticuerpos del tipo IgA (6).

Se reconoce un factor desencadenante de la enfermedad en especial de tipo infeccioso, vacunal o asociado a consumo de medicamentos. Dentro de los posibles eventos desencadenantes infecciosos se encuentran los cuadros virales (adenovirus, enterovirus, varicela, rubeola, hepatitis A y hepatitis B, parvovirus B19, coxsackie virus y otros) y bacterianos (*Streptococcus B hemolítico del grupo A*, *Bartonella henselae*, *Staphilococcus aureus*, *Helicobacter pilori*, *Haemophilus parainfluenza* y otras). Entre un 20 a 50% de pacientes presentan colonización por *Streptococcus B hemolítico del grupo A* durante la enfermedad.

Otros reportes asociación la enfermedad tras una exposición vacunal, en especial a BCG, meningococo y anti virus de hepatitis B (6–12).

El diagnóstico de esta entidad es eminentemente clínico, reservándose la realización de la biopsia de piel a casos de difícil diagnóstico (13).

El grupo PRINTO en 2010 presenta una revisión de los criterios de clasificación de la PHS para la población pediátrica. Para su diagnóstico se requiere del compromiso cutáneo dado por la presencia de púrpura o petequias de predominio en miembros inferiores más uno de los siguientes criterios: artritis o artralgia, dolor abdominal, compromiso renal o hallazgos histológicos compatibles. Con estos criterios se alcanza una sensibilidad del 100%, especificidad del 87% y un área bajo la curva en estudios de concordancia de 93.5% con un k de 0.9 IC 0.84-0.96 (8).

El diagnóstico diferencial de la PHS se realiza con la púrpura trombocitopenia autoinmune, la glomerulonefritis aguda post estreptocócica, el síndrome hemolítico urémico y el edema agudo hemorrágico de la infancia (7).

El tratamiento de PHS se basa en la hidratación, nutrición apropiada y de ser necesario analgesia con acetaminofén (7,13).

Los corticoides se reservan para el tratamiento del compromiso testicular, pulmonar, del sistema nervioso central o NPHS. Sin embargo existe controversia sobre su utilidad en el tratamiento del compromiso gastrointestinal y en la prevención del compromiso renal (2,7,14).

La PHS es una enfermedad que cursa con un buen pronóstico dado que el 66% de los casos auto resuelve en un periodo de cuatro semanas. Sin embargo el 33% de los pacientes pueden presentar recaída de la enfermedad manifestándose como nuevos episodios de brote cutáneo y/o dolor abdominal. Estas recaídas usualmente se presentan con menor intensidad y duración de los síntomas con respecto a las manifestaciones al debut de la enfermedad. Las recurrencias pueden presentarse hasta dos años después de la presentación inicial del cuadro (13).

El compromiso renal, la perforación intestinal y el compromiso del sistema nervioso central son las morbilidades más graves de la enfermedad. Hasta el 1% de los pacientes con PHS y compromiso renal secundario pueden progresar a ERCT y a requerir terapia de remplazo renal (6).

Nefropatía de la PHS (NPHS)

El compromiso renal (NPHS) se presenta hasta en un 30 a 50% de los pacientes y es el principal determinante del pronóstico a largo plazo de PHS.

La fisiopatología de la NPHS no se conoce completamente. En varios estudios se sugiere que IgA1 deficiente en galactosa es reconocida por anticuerpos antiglicano con la consecuente formación de complejos inmunes circulantes y su posterior depósito mesangial lo que llevaría al daño renal. El grupo de pacientes que presenta NPHS pueden tener recurrencia de episodios de hematuria macroscópica frecuentemente asociados con infección del tracto respiratorio superior. Estos pacientes manifiestan un fenotipo similar a la nefropatía por IgA presentando hallazgos a la inmunofluorescencia de la patología renal indistinguibles entre las dos entidades. Algunos autores sugieren que estas inclusive pueden ser parte del espectro de una misma enfermedad (15). Se ha descrito el *Streptococcus B hemolítico del grupo A* como un factor importante en el inicio y evolución de NPHS (6).

El compromiso renal se presenta usualmente dentro del primer mes del inicio de la PHS y es poco frecuente después de los primeros tres meses. Jauhola et al (2010) encontraron en 102 pacientes con NPHS que el promedio de su aparición fue de 14 días con un rango entre 0 a 101 días (16). Las manifestaciones varían entre cuadros de hematuria microscópica (40%), hematuria macroscópica (40%), proteinuria (25%), síndrome nefrótico (5%) hasta enfermedad renal crónica (ERC) y ERCT (1%) (4,13).

La clasificación histológica desarrollada por Haas et al (1997) para nefropatía por IgA (que ha sido utilizada de igual manera para NPHS) determina las siguientes subclases de compromiso renal en PHS: I) hiper celularidad mínima o no mesangial, II) esclerosis glomerular focal y segmentaria sin proliferación celular activa, III) glomerulonefritis proliferativa focal, IV) glomerulonefritis proliferativa difusa y V) esclerosis glomerular $\geq 40\%$ y / o de pérdida o atrofia tubular cortical estimada $\geq 40\%$ (17).

Existen otras clasificaciones histológicas de la nefropatía por IgA y PHS; la clasificación de Emancipator al igual que la de ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) determinando 6 clases histológicas de compromiso renal: I) anormalidades glomerulares mínimas, II) proliferación mesangial, III) proliferación mesangial <50% de semilunas, IV) proliferación mesangial con 50 a 75% de semilunas, V) proliferación mesangial con > 75% de semilunas y VI) lesiones similares a membrano proliferativa. Las clases I a V tienen subclases; a) proliferación mesangial pura, b) proliferación endocapilar segmentaria-focal y c) difusa (18). La más reciente clasificación histológica de la nefropatía por IgA es la de Oxford (2009) (19).

No existe consenso sobre las indicaciones de realizar biopsia renal en NPHS. Sin embargo los pacientes con proteinuria en rango nefrótico, síndrome nefrótico, falla renal o quienes expresan un compromiso renal persistente y con deterioro renal (aumento de valores de creatinina) durante la evolución de la enfermedad se benefician de su realización. Ronkainen et al (2002) proponen que la biopsia renal debería repetirse cuando se encuentran síntomas severos que no mejoran con el tratamiento instaurado (13,20,21).

El curso clínico del compromiso renal en PHS es variable, algunos pacientes tiene una progresión mucho más rápida que otros. A pesar que algunos pacientes presentan recuperación rápida y completa del compromiso renal (el 30% presenta recuperación completa a los 3 meses de su instauración), otros progresan hasta ERC en un 2.5 a 20% de los casos. Se ha propuesto como factores de peor pronóstico una mayor edad al momento de la presentación del compromiso renal y la presentación temprana de síndrome nefrótico o nefrítico (13,21,22).

Actualmente no existe un consenso sobre el tratamiento para los pacientes con NPHS que se manifiestan con hematuria aislada y / o proteinuria leve. La evidencia actual es insuficiente para

recomendar ciclos de dos a cuatro semanas de prednisolona puesto existen estudios con resultados contradictorios al respecto (23).

También existe controversia en cuanto a la correlación clínico patológica. Algunos autores como Halling et al (2010) y Ronkainen et al (2002) consideran que los cambios severos pueden darse no solo en casos de proteinuria en rango nefrótico sino también en cuadros de proteinuria leve (5,21) mientras que Gastelbondo et al (2003) si encontraron una correlación clínica y de severidad de la enfermedad con los hallazgos histológicos (24). Un grupo turco de investigación en vasculitis sugiere realizar un seguimiento muy estricto a los pacientes con NPHS y en caso de persistir hallazgos o de incrementar la proteinuria sugieren realizar biopsia renal (13).

El compromiso de NPHS debe seguirse a largo plazo. Narchi (2005) realizó una revisión sistemática de la literatura y sugiere que el tiempo mínimo de seguimiento para todos los pacientes debe ser entonces de seis meses (25) mientras Goldstein et al (1992) encontraron que la severidad del cuadro clínico inicial y los hallazgos histológicos en la biopsia renal se asociaban con el pronóstico pero no tenían un valor predictivo en los individuos. Hasta un 70% de los embarazos de madres que tuvieron NPHS en la niñez desarrollaron hipertensión y proteinuria durante la gestación (26).

PHS en Colombia

En la revisión de la literatura nacional se encontraron tres estudios realizados en población pediátrica en la ciudad de Bogotá.

El primer trabajo “Situación clínico epidemiológica actual de 130 niños con púrpura de Henoch-Schönlein diagnosticados entre 1993-2003 en el Hospital de la Misericordia”, tesis de grado de pediatría realizada por Mosquera C. y Plata C. en el año 2005 (27), corresponde a un estudio de cohorte donde se siguen 21 niños de un grupo inicial de 130 pacientes con PHS. La relación niño a niña fue 1.3:1 y la edad promedio de presentación 5.9 años, el compromiso cutáneo se encontró en el 100% de los casos, hematuria en el 23.8% y proteinuria en el 14.3%. En un periodo de seguimiento promedio de 5.4 años, el 28.6% había presentado recaídas cutáneas, abdominales pero no renales. Como factor de riesgo para la presencia de recaídas se encontró la presencia de proteinuria, elevación de creatinina sérica y la edad mayor a siete años al momento de la presentación de PHS sin que se encontrara una diferencia estadísticamente significativa.

El segundo trabajo “Análisis epidemiológico y clínico de la púrpura de Henoch-Schönlein en la población pediátrica de la clínica infantil de Colsubsidio en Bogotá – Colombia, en un periodo de 5 años, y revisión de la literatura” de López J, Angel D y Guarnizo P, fue presentado en el IV Congreso Nacional de Reumatología Pediátrica 2011 (28). Corresponde a un trabajo descriptivo retrospectivo de pacientes menores de 18 años. En 88 pacientes se encontró una relación niña a niño de 1.2:1 con un promedio de edad de 6.8 años y un promedio de tiempo de seguimiento de 19 meses. Las principales manifestaciones clínicas de este grupo de pacientes fueron compromiso en piel (97.7%), articular (71.6%), gastrointestinal 47.7%) y renal (46.6%). De los pacientes con NPHS el 45% presentó proteinuria y el 12.8% hematuria (11.5% microscópica y 1.3% macroscópica).

El tercer trabajo “Correlación clínico patológica de nefropatía secundaria a púrpura vascular” de Gastelbondo R et al (24) es un trabajo descriptivo retrospectivo de 26 pacientes de dos centros de

referencia de nefrología pediátrica en la ciudad de Bogotá entre los años 1980 a 2000. La relación niño a niña fue 1.5:1. En la clasificación histológica ISKDC se encontró clase I (11%), II (54%), III (30%), IV (0%), V (0%) y VI (4%). La proteinuria más no la hematuria se asoció a la gravedad de la lesión histológica. La mayoría de los pacientes tuvo un curso benigno de la enfermedad.

Factores predictivos para desarrollar compromiso renal en PHS

Se han realizado varios estudios con el fin de determinar los factores predictivos para compromiso renal en PHS. La información descriptiva se presenta en la tabla (1).

Tabla 1. Comparación de una serie de estudios sobre factores predictivos para compromiso renal en PHS.

Serie	Kaku et al (29)	Sano et al (30)	Rigante et al (31)	Cáceres et al (32)	Shin et al (33)	De Almeida et al (22)
Población	Asiática, Japón	Asiática, Japón	Caucásica, Italia	Mestizos, Méjico	Asiática, Corea del Sur	Mestizos, Brasil
Número de pacientes	194	134	74	105	206	142
Periodo del estudio (años)	7	10	11	5	5	21
Tiempo de seguimiento	NR	NR	6 +/- 3 años	15 (2-36) meses	3.1 +/- 2 años	3 meses
Relación niño niña	1:1	1:1	1:1	1:1.5	1:1	1:1
Compromiso en piel (%)	100	NR	100	100	100	100
Compromiso renal (%)	34	49	20.2	43	38	49
Compromiso articular (%)	72.2	74	68.1	41	63	69
Compromiso gastrointestinal (%)	57.2	72	60.6	49.5	52	62

Al evaluar variables demográficas, clínicas y paraclínicas en búsqueda de factores predictivos para NPHS se encontró una diferencia estadísticamente significativa en: brote cutáneo mayor a un mes, dolor abdominal severo (se entiende por dolor abdominal que requiere uso de medicamentos analgésicos, que incapacita la ingesta de alimentos o que se asocia a sangrado gastrointestinal), mayor edad al momento del debut de la PHS (existiendo tres puntos de corte en los estudios a los cuatro, siete y diez años de edad), presencia de recaídas de la enfermedad (entendido como nueva aparición de manifestaciones clínicas de PHS posterior a la resolución inicial de cuadro clínico), nivel de actividad de factor tisular y niveles de IgA1 glicosilada bajos. Ver tablas (2) y (3)

Tabla 2. Comparación de diferentes factores predictivos para compromiso renal en PHS, análisis bivariado.

Serie	Kaku et al	Sano et al	Rigante et al	Cáceres et al	Shin et al	De Almeida et al
Edad				< 5 años: 26%		>4 años: 53%, p=0.5
>4 años	>7 años	>4 años	NR	5 a 10 años: 42%	>10 años	>7 años; 54%
>7 años	43%	p=0.005		>10 años: 83%	71%	p=0.311
>diez años	p = 0.025				p=0.001	
Brote en piel mayor a un mes	45%	p=0.04	OR 15.74 (2.37-104.51) p<0.01	NR	72% p < 0.0001	58% p=0.2
Dolor abdominal severo	45%	p=0.0004	OR 16.25 (1.79-147.35) p=0.01	NR	84% p<0.0001	67% p=0.0048
Recaída	NR	NR	NR	NR	78% p<0.0001	NR
Niveles bajos de Factor XIII	33% p = 0.46	p=0.024	NR	NR	NR	NR

Tabla 3. Comparación de diferentes factores predictivos para compromiso renal en PHS, análisis multivariado.

Serie	Kaku et al	Sano et al	Rigante et al	Cáceres et al	Shin et al	De Almeida et al
Edad	> 7 años : HR 1.64 (0.77-3.48) p = 0.61	4.94 (1.00-24.34) p = 0.049	NR	NR	>10 años: 2.97 (1.27 - 6.93) p=0.012	NR
>7 años						
>10 años						
Brote en piel mayor a un mes	HR 11.49 (2.50-52.63) p = 0.0017	2.07 (0.94-4.58) p = 0.014	9.15 (1.58-52.79) p = 0.01	NR	3.68 (1.66 - 8.17) p=0.001	NR
Dolor abdominal severo	HR 3.26 (1.09-9.69) p = 0.034	1.74 (1.12-2.7) p = 0.014	2.95 (0.27-32.35-104.51) p = NS	NR	2.80 (0.85 - 9.21) p=NS	2.59 (1.23 - 5.45) p < 0.012
Recaidas	NR	NR	NR	NR	3.68 (1.66 - 8.17) p=0.001	NR
Niveles bajos de Factor XIII	HR 0.36 (0.14-0.94) p = 0.037	NR	NR	NR	NR	NR

Otros estudios realizados para evaluar factores predictivos con compromiso renal proponen que el polimorfismo de genes del sistema de renina angiotensina el cual otorga con un riesgo de 3.5 veces más de compromiso renal PHS, mientras el polimorfismo del gen PAX2, el cual está involucrado en la maduración renal, no muestra tener dicha asociación (22).

Hung et al (2009) comparan un grupo de pacientes pediátrico y un grupo de pacientes adultos con PHS encontrando que el compromiso renal fue más prevalente en la población adulta (p<0.05). El grupo de pacientes adultos presentó mayor hematuria y edema en miembros inferiores respecto al

grupo pediátrico. Al realizar una regresión logística se encontró que la edad mayor a 20 años (grupo adultos), el sexo masculino, heces sanguinolentas, curso clínico con recaídas del brote purpúrico y brote persistente por más de un mes fueron indicadores de pobre pronóstico en NPHS ($p < 0.05$) (34).

El mal pronóstico renal posterior a NPHS en población adulta también fue descrito por Shrestha et al (2006). Al realizar un estudio descriptivo de 37 pacientes con NPHS con compromiso renal comprobado por biopsia renal, encontraron que 27% de los pacientes progresaron a ERCT. La falla renal se presentó principalmente durante la primera década tras el inicio de la enfermedad. Este estudio encontró como factores de riesgo para enfermedad renal crónica terminal; proteinuria mayor a un gramo al día durante el seguimiento, hipertensión arterial al momento de la presentación y durante el seguimiento, compromiso de la función renal al inicio, edad menor a 30 años y sexo masculino (35).

Problema

La PHS la vasculitis primaria más prevalente en la población pediátrica, se presenta en todas las regiones geográficas y afecta tanto a niños como a niñas de todas las razas (1). A pesar que en general su curso natural es el de una enfermedad benigna, hasta el 40% de los pacientes presentan compromiso renal manifestado por hematuria y / o proteinuria durante o posterior a la presentación de la vasculitis (7).

El compromiso renal es un indicador de peor pronóstico en estos pacientes y hasta 1 % de ellos progresan a enfermedad renal crónica terminal requiriendo frecuentes atenciones sanitarias lo cual equivale a un mayor gasto en los sistemas de salud (18).

En la práctica clínica es muy útil determinar grupos de riesgo poblacionales para realizar un seguimiento adecuado de detección y tratamiento oportuno de complicaciones asociadas a la enfermedad. A pesar del interés de varios grupos de investigación en el estudio de factores predictivos para aparición y severidad del compromiso renal en PHS (22,29–33), no se cuenta con evidencia suficiente que permita utilizar dichas herramientas de forma rutinaria en la atención de los pacientes en riesgo, lo cual tiene importantes implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas.

Por lo anterior, se consideró importante la realización de un estudio analítico que permitiera determinar dichos factores predictivos o asociados y con base en ello se procuró determinar grupos poblacionales de riesgo para realizar compromiso renal en pacientes con PHS con el fin de responder a la pregunta “¿Qué factores clínicos y paraclínicos son predictivos o asociados con el compromiso renal en pacientes pediátricos con PHS?”

Justificación

La enfermedad renal crónica es una entidad de alto costo para los sistemas de salud de los países y conlleva una gran carga de enfermedad para la sociedad, los pacientes y sus familias. La mejor estrategia para abordar este problema es la prevención primaria del daño renal.

Una de las enfermedades pediátricas que puede llevar a enfermedad renal crónica es la PHS, la vasculitis primaria más frecuente de la infancia (26). Esta enfermedad se asocia hasta en un 40% de los casos a compromiso renal el cual se presenta en una severidad variable (7). Los pacientes que presentan este compromiso son de peor pronóstico puesto que muchos de ellos requieren seguimiento y tratamiento prolongados (18).

Se conoce que las pacientes que tuvieron NPHS también tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas serias durante el embarazo (26) .

De esta manera es muy útil realizar actividades que conduzcan a la prevención primaria de la aparición de NPHS. Una de las herramientas más costo efectivas es reconocer factores predictivos y asociados de criterios clínicos y paraclínicos que permitan predecir el pronóstico renal en los pacientes que sufren la enfermedad.

Al tener información sobre factores predictivos en la práctica clínica se benefician de manera directa los pacientes y sus familias y de una manera más amplia el personal médico quien contaría con mas herramientas en su práctica clínica y los servicios sanitarios que podrían ver disminuidos los casos de enfermedad renal crónica asociada a NPHS en sus países. En la actualidad no existen factores predictivos a compromiso renal en PHS con evidencia clínica suficiente para ser implementados en la práctica clínica rutinaria.

Objetivos

Objetivo General

Establecer los posibles factores predictivos o asociados para desarrollar compromiso renal en pacientes con PHS.

Objetivos específicos

Identificar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar compromiso renal por PHS.

Describir los grados de severidad del compromiso renal en PHS en la población estudiada.

Propósito

Estudiar la presencia de factores predictivos o asociados con compromiso renal en pacientes con PHS con el fin de realizar una detección y tratamientos oportunos de dichas complicaciones y de esta manera evitar secuelas de compromiso renal a largo plazo.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Estudio de casos y controles ambispectivo.

Población

Niños y niñas menores de 16 años al momento del diagnóstico de PHS atendidos en la ciudad de Bogotá en las siguientes IPS: Hospital Simón Bolívar (HSB), Fundación Cardioinfantil IC (FCI-IC) e IPS Reumaped.

Casos: pacientes con PHS y compromiso renal secundario.

Controles: pacientes con PHS sin evidencia de compromiso renal durante su seguimiento.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de PHS según los criterios PRINTO 2010.
- Menores a 16 años al momento del diagnóstico.

- Atendidos en: HSB, FCI-IC o IPS Reumpaed (consultorio de reumatología pediátrica de uno de los investigadores); desde el 1 enero de 2000 a 31 de marzo de 2012 (correspondientes a un periodo de 12 años).
- Seguimiento clínico por un periodo de seis meses.
- Disponer de uroanálisis durante su seguimiento para evaluar si existe o no compromiso renal.

Criterios de exclusión

- Enfermedad renal significativa previa al inicio de la enfermedad.
- Trombocitopenia menor a 150.000 al inicio de las manifestaciones cutáneas.

Muestra

Se calculó la muestra teniendo en cuenta como desenlace primario el tiempo de duración del brote cutáneo mayor a un mes (resultado dicotómico).

Se tomaron los datos del estudio de Kaku et al (1998) con un riesgo en población de expuestos de 44%, riesgo de no expuestos 15% (29).

Calculo de error alfa 0.5.

Cálculo de error beta 0.8.

Poder del estudio 80% a dos colas.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó un caso por cada control obteniendo un cálculo de tamaño de la muestra de 90 sujetos: 45 casos y 45 controles.

Variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Duración de existencia de un individuo	Fecha de nacimiento	Continua, por años
Sexo	Sexo	Masculino o femenino	Cualitativa nominal
Tiempo de seguimiento	Lapso de tiempo comprendido entre la primera y última consulta	Meses entre el inicio a la primera consulta hasta la última consulta	Cuantitativa continua, meses cumplidos
Compromiso renal en PHS	Paciente con diagnóstico de púrpura de Henoch-Shönlein quien durante o posterior a su enfermedad presenta glomerulopatía dada por proteinuria y / o hematuria	Presencia de hematuria o proteinuria (uroanálisis, relación proteinuria creatinuria, recolección de orina o test minutado de Hamburger) en paciente con PHS	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Tiempo a inicio de compromiso renal	Lapso de tiempo comprendido entre el inicio de la enfermedad y la documentación del compromiso renal	Tiempo en semanas entre el inicio de la enfermedad a la documentación del compromiso renal	Cuantitativa continua, semanas cumplidas
Hematuria	Presencia anormal de sangre en orina	Más de 5 eritrocitos por campo, o > 18 eritrocitos por UL en uroanálisis o recuento minutado de Hamburger > 1000 en 3 horas	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Proteinuria	Presencia anormal de proteínas en orina	Proteinuria >100 mg /dL en uroanálisis, relación proteinuria creatinuria > 2 o proteinuria de 24 horas > 4 mg/m2/hr	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene

Tipo de compromiso renal	Periodo de tiempo medido en días comprendido entre el inicio de las manifestaciones en piel (púrpura o petequias de predominio en miembros inferiores) hasta su desaparición	Se realizará una estratificación del compromiso renal según los hallazgos en la historia clínica	Cualitativa nominal, 0 = no tiene, 1 = hematuria aislada, 2 = proteinuria aislada, 3 = proteinuria en rango nefrótico, 4 = síndrome nefrótico, 5 = síndrome nefrítico, 6 = síndrome nefrítico nefrótico, 7 = enfermedad renal crónica, 8= enfermedad renal crónica terminal
Clasificación histológica del compromiso renal	Estudio y clasificación de la estructura microscópica renal	Se reporta la clasificación histológica del compromiso renal según la clasificación de Haas o de ISKDC según registros en la historia clínica	Cualitativa nominal, 1 = clase I, 2 = clase II, 3 = clase III, 4 = clase IV, 5 = clase V, 6 = clase VI
Brote en piel mayor a un mes	Periodo de tiempo medido en días comprendido entre el inicio de las manifestaciones en piel (púrpura o petequias de predominio en miembros inferiores) hasta su desaparición	Duración de las manifestaciones cutáneas referida por el sujeto o acudiente mayor o igual a 30 días o menor a 30 días	Cualitativa nominal, 0 = No hay información, 1 = Menor a 30 días, 2 = Mayor o igual a 30 días
Compromiso articular	Artritis de inicio agudo dado por derrame articular o dolor articular con limitación al movimiento, ó artralgia de inicio agudo sin derrame articular ni limitación a movimiento	Presencia de artritis o artralgia por historia clínica o examen físico	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Dolor abdominal (angina)	Dolor abdominal tipo cólico de inicio agudo	Dolor abdominal por historia clínica o por examen físico	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene. 1 = si la tiene
Dolor abdominal severo	Dolor abdominal que motiva el consumo de medicamento analgésico y / o limita la alimentación y / o se asocia a sangrado gastrointestinal	Antecedente de ingesta de analgésico para control de dolor abdominal, incapacidad para la ingesta de alimentos o sangrado gastrointestinal por historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Hemorragia gastrointestinal	Pérdida y presencia anormal de sangre en vías digestivas altas o bajas	Antecedente por historia clínica de hemorragia de vías digestivas	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Invaginación intestinal	Cuadro de dolor abdominal intenso asociado a invaginación intestinal	Cuadro de invaginación intestinal documentado por la historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica, 0=no la tiene, 1 = si la tiene
Orquitis	Cuadro de inflamación testicular aguda	Antecedente de orquitis por historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene

Recaída	Aquella situación en la que un paciente se ve afectado, durante el periodo de convalecencia de una enfermedad, nuevamente por los síntomas de la misma	Antecedente de recaída por historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no la tiene, 1 = si la tiene
Uso de corticoides	Consumo de medicamento corticoides sistémicos con un propósito farmacológico	Antecedente de consumo de corticoides según historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica, 0 = no lo uso, 1 = si lo uso
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Recuento leucocitario absoluto como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, Número absoluto de leucocitos
Neutrófilos	Células del linaje leucocitario tipo polimorfonucleares importantes para la fagocitosis de microorganismos	Recuento de neutrófilos en porcentaje como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, porcentaje de neutrófilos
Linfocitos	Células del linaje leucocitario con función inmunológica específica	Recuento de linfocitos en porcentaje como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, porcentaje de linfocitos
Hemoglobina	Proteína sanguínea cuya función es el transporte del oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos	Valor en g/dL como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor en gramos por decilitro
Recuento plaquetario	Corresponden a fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos, juegan un papel fundamental en la hemostasia	Recuento plaquetario absoluto como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, recuento absoluto de plaquetas
VSG	Prueba diagnóstica de laboratorio clínico que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan (decantan, caen) los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (Citratado o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora	Valor de VSG en mm/h como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor entero

PCR	Proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda)	Valor de PCR en mg/L como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor en mg/L
Complemento C3	Parte del sistema del complemento, componente fundamental de la respuesta inmunitaria defensiva ante microorganismos, cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis	Valor de C3 en mg/dL como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor en mg/dL
Complemento C4	Parte del sistema del complemento, componente fundamental de la respuesta inmunitaria defensiva ante microorganismos, cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis	Valor de C4 en mg/dL como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor en mg/dL
Inmunoglobulina IgA	Anticuerpo predominante en las secreciones de serosas y mucosas del organismo, con función de protección contra microorganismos	Valor de la concentración sérica en mg/dL como aparece en registro de laboratorio o historia clínica	Cuantitativa discreta, valor en mg/dL
Antecedente desencadenante	Reconocimiento de un factor probablemente desencadenante en el mes previo al inicio de la enfermedad de cuadro infeccioso, recibir vacunación o medicamento	Respuesta a pregunta concreta o según reporte de historia clínica sobre la presencia del evento en el mes previo al inicio de PHS	Cualitativa nominal, 0= No, 1= Infección respiratoria, 2= otra infección, 3= infección respiratoria más medicamento, 4= otras infección más medicamento

Técnica de recolección de la información

Se recolectaron los pacientes a través de la revisión de los archivos de historias clínicas de las IPS descritas en su fase retrospectiva y a través del reclutamiento de nuevos pacientes atendidos en las IPS descritas a medida que consulten a los servicios de reumatología y nefrología pediátrica y otros servicios pediátricos en su fase prospectiva.

Materiales y métodos

Este estudio de investigación correspondió a un diseño de casos y controles ambispectivo que incluyó los pacientes atendidos en tres instituciones de referencia para reumatología pediátrica en la ciudad de Bogotá en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de marzo de 2012.

Se incluyeron pacientes con edad menor de 16 años de edad al momento del diagnóstico con PHS. Se consideraron como caso a aquellos pacientes con compromiso renal asociado a PHS y como control a aquellos pacientes sin compromiso renal asociado a PHS.

Posterior a la autorización por parte del comité de ética médica se procedió a la revisión de las bases de datos de pacientes en los archivos de historias clínicas de HSB, FCI-IC o IPS Reumaped, buscando los pacientes atendidos en dichas IPS con diagnóstico clínico de PHS.

Se utilizó el instrumento de recolección de datos (anexo 1) para la recopilación de información de los pacientes. Se dispuso del programa Excel de Office 2007 para la elaboración de las tablas correspondientes. Se realizó un análisis estadístico con el fin de evaluar la presencia de factores predictivos para compromiso renal en PHS.

Plan de análisis

La recopilación de las variables se realizó en Excel 2007 y los datos se procesaron en STATA 11. Para la presentación demográfica se realizó un análisis univariado. Dependiendo de la naturaleza de las variables se utilizó la medida de tendencia central y dispersión adecuada. Para variables cualitativas se presentaron en proporciones. Para las variables cuantitativas se realizó una prueba de distribución normal Shapiro-Wilk para determinar si debía ser presentada como media y desviación estándar o si por el contrario fue más adecuado presentar su mediana y rangos intercuartiles.

Para la segunda parte se realizó una búsqueda de análisis bivariado entre la variable desenlace (compromiso renal) y las variables previamente reportadas en la literatura como factores asociados a mayor riesgo para compromiso renal en PHS. Dependiendo de la naturaleza de la variable predictiva de riesgo y los resultados de su prueba de normalidad se escogió el mejor estadístico de prueba: Chi cuadrado para proporciones pero si se presenta menos de 5 casos en un determinado grupo se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas que tuvieron distribución normal se realizará una prueba T inicialmente de varianzas para determinar si fueron comparables y de ahí se determinó si se realizaba una prueba T de comparación de medias con varianzas iguales o diferentes. Para las variables cuantitativas que no cumplan el supuesto de normalidad se realizó una prueba no paramétrica Mann-Whitney. Se propuso una p menor a 0.05 como punto de corte de significancia estadística.

Para la tercera parte del análisis se realizó un análisis multivariado de los criterios de riesgo para predecir compromiso renal. En el modelo se incluyeron las variables: brote en piel > un mes, periartitis, angina intestinal, dolor abdominal severo, sangrado intestinal, recaída, edad mayor a

diez años y uso de corticoides. Se realizó una evaluación por grupos (técnica backward) y se obtuvo el modelo definitivo y se presentaron los resultados en formas de OR e intervalos de confianza de 95%. No se realizó un análisis de regresión logística con todas las variables dadas las dificultades de alcanzar una muestra significativa por la baja prevalencia de la enfermedad.

Aspectos Éticos

Este protocolo siguió las recomendaciones de investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki.

Según la legislación Colombiana vigente, resolución N° 008430 DE 1993, este estudio de investigación tuvo un riesgo menor al mínimo dado que los datos se obtuvieron de revisión de historias clínicas. Se aclara que los pacientes no sufrieron alguna modificación en la atención y seguimiento convencional de esta enfermedad. Consideramos de esta manera que no se expuso a los pacientes a un riesgo mayor al convencional.

Para la fase prospectiva del estudio se solicitó consentimiento informado a los padres del paciente y asentimiento informado a los pacientes que estuvieron en capacidad de otorgarlo, con el fin de solicitar autorización para realizar la entrevista y la revisión de registros médicos pertinentes. Se anexa el formato de consentimiento informado en el anexo 3.

Se aclara que en este estudio no se realizaron intervenciones farmacológicas, de nuevas pruebas diagnósticas, ni se modificó el tratamiento convencional de los pacientes con púrpura de Henoch-Shönlein, por lo tanto no se generó ningún costo adicional para el paciente ni para su aseguradora. Los laboratorios y pruebas diagnósticas solicitadas en la fase prospectiva hicieron parte de la práctica clínica usual y no se hicieron en ningún caso para efectos de esta investigación.

Cronograma

ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Meses														
Anteproyecto Responsable investigador	X	X	X	X										
Protocolo Responsable investigador, asesor temático y metodológico				X	X	X								
Comité de ética Responsable investigador						X	X	X						
Recolección información Responsable investigador									X	X	X	X	X	
Control de calidad de los datos Responsable investigador, asesor temático											X		X	
Análisis Responsable investigador, asesor temático y metodológico													X	X
Informe final Responsable investigador, asesor temático y metodológico														X

Presupuesto

	Costos	Fuentes		
		Investigadores	Hospital	Universidad
Personal (investigadores, asesores)	0	0	0	
Equipos (alquiler computador, alquiler maquina)	200.000	0	0	
Software	100.000	0	0	
Materiales	400.000	0	0	
Material bibliográfico	100.000	0	0	
Publicaciones y patentes	0	0	0	
Servicios técnicos	300.000	0	0	
Administración	100.000	0	0	
Total	1.200.000	0	0	

Resultados

Resultados esperados

- Establecer factores asociados clínicos y/o para clínicos para compromiso renal en pacientes con PHS.
- Establecer grupos de alto riesgo para el desarrollo de compromiso renal por PHS.

Impacto esperado a partir de los resultados

- Establecer grupos de riesgo que permitan la detección y tratamiento más tempranos del compromiso renal en pacientes con PHS.
- Clasificar la severidad del compromiso renal en los pacientes con PHS.
- Identificar los pacientes de alto riesgo para evolucionar a enfermedad renal y brindarles un tratamiento más oportuno, dinámico e individualizado para modificar el curso de la enfermedad y prevenir complicaciones que impliquen morbilidad importante y un alto costo al sistema de salud.
- A través de lo anterior procurar una disminución de los casos que progresan a ERC y disminuir costos al sistema de salud.

Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de marzo de 2012 se encontraron 285 pacientes con diagnóstico de PHS en las tres instituciones participantes. Se excluyeron 146 por no tener el tiempo mínimo de seguimiento, siete por estar fuera del rango de edad y uno por presentar comorbilidad renal (hipercalciuria asociada con hematuria e infección de vías urinarias recurrente). No fue posible obtener acceso a 41 registros en una institución (HSB). Finalmente se incluyeron 45 casos y 45 controles.

La mayoría de los pacientes fueron de IPS Reumaped (24 casos, 27 controles), seguidos de FCI-IC (19 casos, 15 controles) y de HSB (6 casos y 4 controles). De ellos cinco (4 casos y 1 control) fueron seguidos tanto en IPS Reumaped como en FCI-IC.

El 85.6% de los sujetos (41 casos y 36 controles) pertenecieron a la fase retrospectiva y el 14.4% (4 casos y 9 controles) a la fase prospectiva. En 27 se obtuvo un consentimiento informado, incluyendo la totalidad de los pacientes en la fase prospectiva.

Las principales características clínicas se muestran en la tabla (4). Las manifestaciones más frecuentes fueron las cutáneas (97.8% casos, 100% controles), seguidas del compromiso articular (80% casos, 95.5% controles) y abdominal (77.8% casos, 48.9% controles), mientras que la orquitis (6.7% casos, 8.9% controles) fue de rara presentación. Las recaídas de la enfermedad fueron frecuentes (53.3% casos, 22.2% controles) y en general se presentaron durante el primer año del inicio de la enfermedad. Algunos pacientes casos presentaron más de una recaída lo cual no fue evidenciado en ningún control. Un antecedente de un cuadro infeccioso (respiratorio o gastrointestinal) y la ingesta de algún medicamento (antibióticos, analgésicos y antipiréticos) fue

prevalente (37.8% casos, 71.1% controles). En ocho pacientes se documentó infección por *Streptococcus B hemolítico del grupo A* y en ninguno se reportó el antecedente de vacunación reciente. La mayoría recibió tratamiento con corticoides (75.6% casos, 55.6% controles) el cual estuvo principalmente dirigido al tratamiento de las manifestaciones articulares, abdominales y renales.

Tabla 4. Descripción de las principales características clínicas y paraclínicas entre casos y controles.

Parámetro	Casos (n=45)		Controles (n=45)		Total
	N	%	N	%	
Sexo masculino	21	46.7	15	33.3	36
Sexo femenino	24	53.3	30	66.7	54
Brote en piel	44	97.8	45	100	89
- Persistente mayor a un mes	21	46.7	6	13.3	27
Compromiso articular	36	80	43	95.5	79
- Artralgia	26	57.8	30	66.7	56
- Periartritis	28	62.2	27	60	55
Compromiso abdominal	35	77.8	22	48.9	57
-Angina	32	71.1	22	48.9	54
-Sangrado	14	31.1	3	6.7	17
-Dolor abdominal severo	16	35.6	11	24.4	27
-Invaginación intestinal	0	0	0	0	0
-Laparotomía	0	0	0	0	0
Orquitis	3	6.7	4	8.9	7
Recaídas de la enfermedad	24	53.3	10	22.2	34
-Más de 1 recaída	8	33.3	0	0	8

<i>Antecedentes de infecciones y uso de medicamentos</i>						
Total		17	37.8	32	71.1	49
Infección respiratoria aguda		7	15.6	16	35.6	23
Otra infección		5	11.1	1	2.2	6
Infección respiratoria aguda mas medicamento		4	8.9	12	26.7	16
Otra infección mas medicamento		1	2.2	3	6.7	4
<i>Tratamiento con corticoides</i>						
Total		34	75.6	25	55.6	59
Previo a nefritis		18	40	*	*	18
Posterior a nefritis		16	35.6	*	*	16
Dosis	<2 semanas	2	4.4	2	4.4	4
<1mg/kg/día	≥2 semanas	4	8.9	2	4.4	6
Dosis	<2 semanas	5	11.1	11	24.4	16
≥1mg/kg/día	≥2 semanas	18	40	3	6.7	21

* Los controles por definición no presentaron compromiso renal, por lo cual no hay datos sobre dosis de esteroide específico para esta categoría.

La tabla (5) muestra las principales características en rangos etarios al momento del diagnóstico de la PHS y el lapso de tiempo para la presentación del compromiso renal y a la recaída clínica de la enfermedad. Se interpretó como recaída la reaparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad posterior a su convalecencia, presentándose generalmente después del primer mes de su debut. Tanto casos como controles presentaron edades y periodos similares y tuvieron un seguimiento clínico mayor a un año.

Tabla 5. Comparación entre casos y controles de las variables edad al momento del diagnóstico de la PHS, tiempo para la presentación del compromiso renal, recaídas de la enfermedad y seguimiento clínico.

Parámetro	Casos			Controles		
	Rango	Promedio y Desviación estándar	Mediana	Rango	Promedio y Desviación estándar	Mediana
Edad en años	2.3 – 15	7.7+/-3.3	7	2 – 16	6+/-2.7	5.5
Tiempo de seguimiento en meses	5 – 97.6	27.1+/-24.4	18.8	6 – 102.8	19.2+/-16.9	13.8
Tiempo a recaída en meses	0.7–43.3	8.8+/-11.9	3.3	0.9 – 63	11+/-15.1	5.7
Tiempo a aparición de nefritis en meses	0 – 22.1	2.9+/-4.7	0.9	-	-	-

Tabla 6. Tipos de compromiso renal en pacientes casos.

Compromiso	N	%
-Hematuria	41	45.6
-Proteinuria	14	15.6
-Síndrome nefrótico	7	7.8
-Proteinuria rango nefrótico	4	4.4
-Síndrome nefrítico-nefrótico	2	2.2
-ERC	1	1.1
-ERCT	0	0

El compromiso renal en los pacientes casos, ver tabla (6), se manifestó con diversos grados de severidad clínica. La mayoría de ellos correspondieron a cuadros leves y se manifestaron como hematuria micro o macroscópica y proteinuria mientras que otros más severos fueron menos frecuentes y se expresaron como síndrome nefrótico, proteinuria en rango nefrótico y síndrome

nefrítico nefrótico. Tan solo un paciente (2,2%) progresó a ERC y ninguno en esta población requirió tratamiento de remplazo de la función renal por ERCT.

En 16/45 (35.5 %) pacientes casos se obtuvo una biopsia renal. Las principales indicaciones para su realización fueron la persistencia de proteinuria o hematuria (68.7%), cuadros severos de síndrome nefrótico o nefrítico nefrótico (31.2%) y el compromiso de la función renal. Es claro en la literatura que las indicaciones de la biopsia renal son variables de acuerdo a las diferentes escuelas. En algunos centros suele biopsiarse de entrada el paciente que presenta hematuria recurrente pero en otros solamente se lleva a cabo en aquellos que presentan proteinuria persistente o elevación de la creatinina sérica. Esta diversidad de criterios existentes en nefrología pediátrica hizo que solamente tuviéramos en este estudio un 35.5% de pacientes biopsiados.

La clasificación histológica utilizada por los laboratorios de patología que estudiaron las muestras en el 100 % de los casos fue la de Haas. Si bien existen varias clasificaciones histológicas para estudiar las biopsias y a pesar de que en la literatura se menciona muy frecuentemente la clasificación de NPHS de Emancipator (1992), las dos clasificaciones son similares tanto para estudiar los pacientes con nefropatía IgA como con NPHS. En ambas clasificaciones por su parte, los hallazgos a la microscopia de luz van a mostrar grados diversos de alteraciones que van desde lesiones glomerulares mínimas con aumento de la matriz mesangial o proliferación celular mesangial, hasta lesiones más severas con proliferación extracapilar a nivel de la capsula de Bowman en forma de semilunas. El laboratorio de patología de referencia de nuestros pacientes en la ciudad utiliza como referente la clasificación de Haas y no la de Emancipator; por la similitud de los hallazgos esto no constituye en nuestro trabajo un factor de confusión ni un error en la clasificación de los pacientes.

La mayoría de las biopsias fueron clase IV (9) y I (5), solo hubo una clase III y V respectivamente y ninguna clase II. Se observó una asociación entre la clasificación histológica y mayor severidad clínica del compromiso renal. En las clases I y III la hematuria y proteinuria fueron predominantes mientras en las IV y V se presentó adicionalmente síndrome nefrótico y nefrítico nefrótico. El único caso con ERC fue clase IV. El número de pacientes con biopsia renal fue muy pequeño para su análisis estadístico con las variables candidatas a factores predictivos, sin embargo estas se observaron con mayor frecuencia en el compromiso clase IV. Todos estos pacientes biopsiados recibieron tratamiento inmunosupresor con corticoides sistémico. Dado que los pacientes clase IV presentaron cuadros más severos de la enfermedad, recibieron un manejo adicional con ciclofosfamida (6), azatioprina (4) y mofetil micofenolato (1). La duración del compromiso renal en las clases I y III fue menor a 6 meses mientras que esta fue mayor a 6 meses en todos los pacientes en clase IV. Ver tabla (7).

El compromiso renal se manifestó desde el inicio de la enfermedad hasta 93 semanas posterior. En la mayoría de los pacientes casos fue confirmado durante los primeros 4 meses del inicio de la PHS presentándose a las cero semanas en 2.2%, a los diez días 10%, a las cuatro semanas 40%, a las nueve semanas 60% y a las 17 semanas en un 80% de los casos. Ver figura (1).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que ilustra la sobrevida libre de nefritis evaluada en semanas desde el momento de aparición de la enfermedad (PHS).

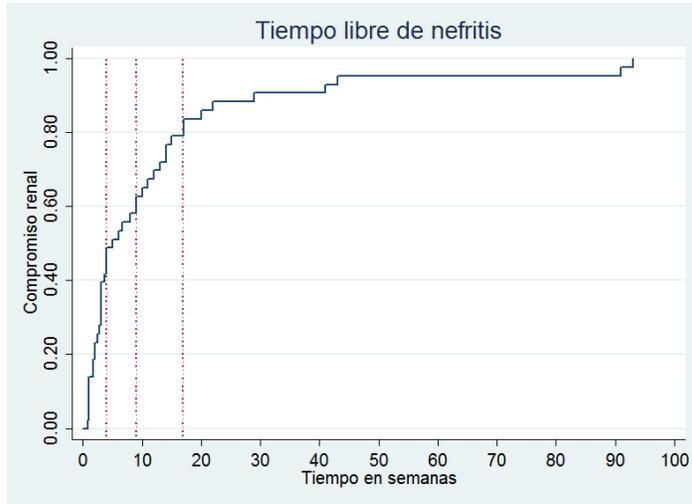


Tabla 7. Comparación entre clasificación histológica de Haas y características del compromiso renal en los pacientes casos. Se presenta el número de pacientes por cada subclase.

Parámetro	Total	Clasificación histológica de NPHS según Haas			
		Clase I	Clase III	Clase IV	Clase V
Número de pacientes	16	5	1	9	1
Tiempo promedio a la aparición en semanas (rango)	11.3(0-29)	7.36 (1-29)	3.7(0-12)	3.7(0-12)	0
Principales manifestaciones renales (número de pacientes)					
Hematuria	13	4	1	8	0
Proteinuria	7	5	0	2	0
Sd. Nefrótico	4	0	0	4	0
Sd. Nefritico-nefrótico	2	0	0	1	1
ERC	1	0	0	1	0
Presentación de factores predictivos (número de pacientes)					
Brote cutáneo > 1 mes	11	4	1	5	1
Recaídas	10	2	1	7	0
Dolor abdominal severo	9	4	1	4	0

Edad > 10 años	5	1	0	4	0
Tratamiento inmunosupresor recibido (número de pacientes)					
Corticoide sistémico	16	5	1	9	1
Ciclofosfamida	7	0	0	6	1
Azatioprina	5	0	1	4	0
Mofetil micofenolato	3	1	0	1	1
Ciclosporina A	1	0	0	0	1
Curso del compromiso renal (número de pacientes)					
Menor a 6 meses	1	1	0	0	*
Mayor o igual a 6 meses	14	4	1	9	*

*Un paciente (clase V) solo tuvo seguimiento por 6 meses, no se pudo determinar el pronóstico a largo plazo de su compromiso renal.

La revisión de parámetros de laboratorio clínico que incluyeron los valores de hemograma, VSG, PCR, complemento C3, C4, niveles séricos de IgA total arrojaron resultados similares entre los grupos, ver tabla (8).

En cuanto a la terapia 43/59 (73%) recibieron corticoides por compromiso diferente al renal (en especial por manifestaciones de dolor abdominal y articular) mientras que en 16/59 (27%) fue parte del tratamiento. La duración del ciclo de esteroides fue menor de dos semanas en 20/47 (42.5%) y mayor de dos semanas en 27/47 (57.4%), la dosis utilizada fue menor de 1 mg/kg/día en 10/37 (27%) y ≥ 1 mg/kg/día en 27/37 (73%).

Tabla 8. Comparación de resultados de laboratorio clínico entre casos y controles al momento del debut de la PHS.

Parámetros	Total		Casos		Controles	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Leucocitos totales	10958	4252	10569	3421	11348	4966
Neutrófilos (%)	56	17.1	51.2	14.7	62.3	18.3
Linfocitos (%)	35.3	14.8	39.1	14.9	30.8	13.6
Hemoglobina (mg/dL)	23.3	11.1	22.8	11.07	24.7	11.2
Hematocrito	39.9	4.3	38.3	4.7	42	3
Plaquetas	415869	118017	412650	127224	419193	109712
VSG (mm/hr)	21.95	17.12	24.72	18.5	18.5	14.9
IgA (mg/dL)	286.7	124.4	297	131.2	251	131.5
C3 (mg/dL)	167	72.6	148.3	36.1	201.5	109.9
C4 (mg/dL)	31.6	14.8	29.5	24.3	29	2.8
PCR positiva	p=0.479		n=7 (41.2%)		n=10 (58.8%)	

Los factores asociados al compromiso renal en PHS en el análisis bivariado que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron la edad mayor a diez años, antecedente de infección, brote en piel mayor a un mes, angina y sangrado intestinal y recaídas de la enfermedad, ver tabla (9). Dichos resultados se mantuvieron al análisis multivariado con excepción de la variable edad mayor a diez años que no alcanzó significancia estadística, ver tabla (10).

Tabla 9. Comparación de factores asociados a compromiso renal entre pacientes casos y controles.

Parámetro	Controles		Casos		P
	N	%	N	%	
Sexo masculino	15	41.7	21	58.3	0.197
Edad mayor a diez años	4	26.7	11	73.3	0.048
Infección precedente	32	65.3	17	34.7	0.003
Brote en piel > un mes	6	22.2	21	77.8	0.000
Artralgia	30	53.6	26	46.4	0.375
Periartritis	27	49	28	51	0.717
Angina intestinal	22	40.7	32	59.3	0.019
Dolor abdominal severo	11	40.7	16	59.3	0.191
Sangrado intestinal	3	17.7	14	82.3	0.003
Orquitis	4	57.1	3	42.9	0.717
Recaídas	10	29.4	24	70.6	0.002
Uso de corticoides	25	58.1	18	41.9	0.256

Se tomaron las variables que fueron estadística y clínicamente significativas (edad mayor a diez años, brote cutáneo > un mes, angina intestinal, sangrado intestinal y recaídas, no se incluyó la variable de antecedente previo de infecciones puesto que se consideró que esta se asoció más a la edad que al desenlace de presentar NPHS) y se creó una tabla de distribución de frecuencias comparando pacientes casos y controles, ver figura (2). Se encontró una asociación entre un mayor número de variables presentes y el compromiso renal. Más de una 70% de los pacientes con dos o más variables tuvieron NPHS.

Figura 2. Distribución de frecuencias de factores predictivos para compromiso renal en PHS.

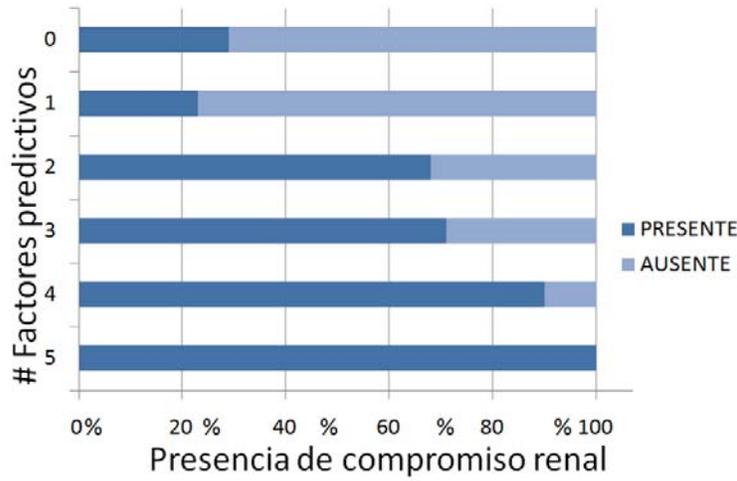


Tabla 10. Análisis multivariado de los factores asociados con nefritis en pacientes con PHS.

Variable	OR (IC 95%)	P
Sexo masculino	1.75 (0.74-4.10)	0.1967
Edad mayor a diez años	3.31 (0.86-15.39)	0.0477
Infección precedente	0.24 (0.10-0.59)	0.0015
Brote en piel > un mes	6.3 (2.01-21.81)	0.0003
Artralgia	0.67 (0.25-1.76)	0.3754
Periartritis	1.17 (0.44-3.08)	0.7167
Angina intestinal	2.9 (1.07-8)	0.0189
Dolor abdominal severo	1.84 (0.66-5.18)	0.1909
Sangrado intestinal	6.37 (1.55-36.9)	0.0030
Orquitis	0.73 (0.10-4.75)	0.7167
Recaídas	4 (1.47-11.17)	0.0023
Uso de corticoides	1.8 (0.58-5.79)	0.2560

Se realizó un análisis de regresión logística cuyo modelo inicial incluyó las siguientes variables: brote en piel mayor a un mes, periartritis, angina intestinal, dolor abdominal severo, sangrado intestinal, recaída, edad mayor a diez años y uso de corticoides. Los resultados se ilustran en la tabla (11).

Tabla 11. Modelo preliminar de regresión logística.

Variable	OR	P	IC 95%
Brote mayor a un mes	0.99	0.814	0.96-1.02
Periartritis	1.00	0.973	0.93-1.07
Angina intestinal	1.00	0.812	0.96-1.05
Dolor abdominal severo	1.00	0.841	0.95-1.06
Sangrado intestinal	0.98	0.671	0.91-1.06
Recaídas	2.67	0.066	0.93-7.63
Edad mayor a diez años	1.70	0.452	0.41-6.95
Uso previo de corticoides	3.52	0.002	1.56-7.93

A continuación se realizó una evaluación por grupos (técnica backward) y dado su poco aporte al modelo se retiraron las variables periartritis, angina intestinal, dolor abdominal severo y sangrado intestinal y se obtuvo el modelo final que se presenta en la tabla (12).

Tras realizar el modelo de regresión logística y ajustando las variables: brote mayor a un mes, recaídas, edad mayor a diez años y uso previo de corticoides; se encontró que el riesgo de estar expuesto al uso previo de corticoides fue de 3.85 veces y el riesgo de estar expuesto a una recaída fue de 2.56 veces en los pacientes casos comparado con los controles. Sin embargo el único factor que se encuentra estadísticamente significativo fue el uso previo de corticoides.

Tabla 12. Modelo definitivo de regresión logística.

Variable	OR	P	IC 95%
Brote mayor a un mes	0.99	0.809	0.96-1.02
Recaídas	2.56	0.078	0.89-7.29
Edad mayor a diez años	1.75	0.426	0.43-7.06
Uso previo de corticoides	3.85	0.001	1.72-8.61

Discusión

La PHS es la vasculitis primaria más frecuente en la población pediátrica y a pesar que en general su curso es el de una enfermedad benigna, algunos pacientes presentan importantes complicaciones. Se reconoce que el factor pronóstico más importante es el compromiso renal dado que aquellos pacientes que presentaron nefritis están en mayor riesgo de ERC, ERCT y las mujeres de presentar futuras complicaciones obstétricas como la pre eclampsia (18,26).

Son escasos los estudios en la literatura que evalúan posibles factores predictivos para compromiso renal en PHS, no encontramos ninguno realizado en población colombiana (22,29,30,33).

Por ser una patología de baja prevalencia este estudio incluyó tres centros de referencia de reumatología pediátrica en la ciudad de Bogotá, con una amplia cobertura para la región central del país. Se estableció que el diseño ambispectivo fue el más adecuado con el fin de completar el cálculo de la muestra. Los tres centros tuvieron una distribución similar de casos y controles lo cual no afectó el análisis de los resultados.

El comportamiento clínico de esta población fue similar a la reportada en la literatura con la particularidad que el sexo femenino fue predominante con una relación niño a niña de 1:1.14 casos y 1:1.42 en controles (4,27,28,36). Todos los pacientes presentaron compromiso en piel (a excepción de 1 paciente quien no tuvo registro del mismo) y las manifestaciones articulares (80% casos, 95.5% controles) y abdominales (77.8% casos, 48.9% controles) fueron frecuentes. A diferencia de lo reportado en otras series no se encontró ningún caso de invaginación intestinal, tampoco existió la necesidad de realización alguna intervención quirúrgica intra abdominal o

genitourinaria. Dentro de las manifestaciones poco frecuentes de la enfermedad se documentó un paciente con síndrome compartimental en el miembro superior derecho que se presentó a cinco semanas del debut de la enfermedad y que ameritó realización de una fasciotomía, otro presentó un cuadro de adenitis mesentérica, mientras en uno se evidenció osteoporosis que ameritó un tratamiento con alendronato. Ninguno presentó compromiso de SNC.

Similar a lo reportado en la literatura el compromiso renal en los pacientes casos se manifestó de manera temprana durante los primeros cuatro meses de la enfermedad y se manifestó con hematuria macro o microscópica (45.6%), proteinuria (15.6%) seguido de síndrome nefrótico (7.8%). A diferencia de lo reportado en la literatura en esta cohorte ningún paciente progresó a ERCT – requerimiento de terapia de remplazo renal, y solo un paciente presentó ERC(5,13,16,37). Se debe considerar que esta es una muestra pequeña con un corto periodo de seguimiento para evaluar dichos desenlaces. Uno de los pacientes que se manifestó con un síndrome nefrótico nefrótico presentó un cuadro severo de la enfermedad y no pudo continuar un seguimiento a largo plazo dada su procedencia de una comunidad indígena en el Amazonas.

La mayoría de los pacientes presentó un antecedente de un cuadro infeccioso (54.5%), en especial en los menores de diez años de edad (82%). Como era de previsible estos sujetos normalmente presentan una mayor incidencia de cuadros infecciosos por presentar un sistema inmune inmaduro. Se excluyó esta variable en los modelos de regresión logística pues no se consideró clínicamente significativa y más un factor de confusión para la evaluación de la variable edad mayor a diez años.

Se encontró una gran variabilidad en el tratamiento de corticoides suministrado en cuanto a la duración y la dosis utilizada. Si bien es claro que a la luz de la nefrología pediátrica el objetivo de

la terapia es buscar la desaparición de los depósitos mesangiales de IgA lograr una mejoría histológica, y la resolución de los síntomas urinarios como hematuria, proteinuria e hipertensión arterial así como evitar la progresión a la insuficiencia renal crónica (37), también es cierto que se adolece en los niños de protocolos estandarizados en la atención de los pacientes con PHS y también existe heterogeneidad de manejos suministrados por diferentes profesionales; médicos generales, pediatras, reumatólogos y nefrólogos pediatras. En esta población existió una tendencia a la utilización de esteroides tanto para manifestaciones renales como no renales de la enfermedad. Similar a algunos reportes en la literatura el uso de corticoides es controvertido y no fue un factor que previniera la aparición de la nefritis (14,16,36,38).

En este estudio el uso de corticoides fue la variable estadísticamente significativa que el análisis de regresión logística encontró como factor predictivo para compromiso renal en PHS, dato que a nuestro conocimiento no ha sido reportado previamente en la literatura. Sin embargo se debe tener en cuenta que los pacientes casos tuvieron una presentación clínica con mayor número de manifestaciones clínicas que sugirieron mayor severidad de la enfermedad que en los pacientes controles, lo cual motivó el que recibieran comparativamente más tratamiento con corticoides que los controles (75.6% casos, 55.6% controles); si coexiste una mayor severidad de la presentación clínica esta podría estar asociada con la aparición de la nefritis y posiblemente esta sea la explicación para este hallazgo y representa en nuestro trabajo un factor de confusión a la hora de evaluar el uso de los corticoides.

Con el fin de proponer hacia el futuro un puntaje (score) predictivo que permita integrar las diferentes variables de riesgo se realizó una tabla de distribución de frecuencias acumuladas. En ella se comparó el número de variables candidatas a factores predictivos estadísticamente significativas

encontradas en el análisis multivariado con el desenlace de compromiso renal. Se evidenció una relación directamente proporcional entre ellas. Esta aproximación fue propuesta inicialmente por Shin et al (2006) evaluando cuatro variables (33) y por Jauhola et al (2010) evaluando tres variables (16). En nuestro estudio utilizamos cinco variables y obtuvimos resultados similares evidenciando una tendencia a mayor compromiso renal con un mayor número de factores predictivos presentes.

Similar a lo reportado en la literatura la edad al momento de la presentación de la PHS fue un factor pronóstico importante (32,33). En nuestro estudio la edad mayor a diez años aunque no fue estadísticamente significativa, si presentó una asociación llamativa con NPHS y demostró que el comportamiento de la enfermedad tiende a ser más agresiva a mayor edad. Lo anterior se relaciona con el hecho que los pacientes adultos con NPHS presentan una mayor progresión a ERC y ERCT (18,35).

Similar a lo reportado en la literatura en nuestro estudio solo un paciente (2,2%) progresó a ERC y ninguno requirió tratamiento de remplazo de la función renal por ERCT. La literatura reporta que entre 1.1% a un 4.4% de los pacientes llegan a tener compromiso crónico y menos del 1% progresan a falla renal terminal; en este sentido el pronóstico global renal de los pacientes pediátricos con NPHS fue favorable (5,13,16,37). Se debe considerar en este aspecto que para este trabajo la muestra fue pequeña con un corto periodo de seguimiento para evaluar dichos desenlaces. Uno de los pacientes que se manifestó con un síndrome nefrítico nefrótico presentó un cuadro severo de la enfermedad y no pudo continuar un seguimiento a largo plazo dada su procedencia de una comunidad indígena en el Amazonas.

Este estudio también presentó otras debilidades. Primero la muestra fue pequeña lo cual limitó su poder estadístico. El alto porcentaje de pacientes en la fase retrospectiva del estudio limitó la

calidad de la recolección de los datos y la homogeneidad de los mismos. El estudio histológico no se realizó en la totalidad de los pacientes con NPHS sino en un grupo especial de casos severos o refractarios al tratamiento. No fue posible la evaluación de la actividad del factor XIII que ha sido reportado como posible biomarcador de compromiso renal en PHS (30,31). No existió una homogeneidad en las dosis y duración de tratamiento de corticoides lo cual fue un limitante para la interpretación de los resultados.

En conclusión los pacientes que debutaron con PHS a una edad mayor de diez años y que expresaron una mayor severidad clínica manifestada por un brote cutáneo persistente por más de un mes, angina y sangrado intestinal y que tuvieron recaída de la enfermedad, tuvieron mayor incidencia de compromiso renal de PHS. El uso de corticoides no demostró ser útil en la prevención de la nefritis y podría incluso ser un factor deletéreo en la evolución de la enfermedad. Se requieren de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes con el fin de determinar un posible puntaje (score) predictivo para NPHS.

Conclusiones

El compromiso renal en la PHS es un importante marcador pronóstico de la enfermedad y se manifiesta en un espectro de severidad desde cuadros leves y auto resolutivos de hematuria y proteinuria hasta cuadros más severos de síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico nefrótico y enfermedad renal crónica.

En este estudio la mayoría de los pacientes se manifestaron con hematuria y / o proteinuria y tuvieron un buen pronóstico renal durante el tiempo de seguimiento. El grupo con compromiso renal severo fueron generalmente clase IV (clasificación de Haas) y se manifestaron principalmente como síndrome nefrótico refractario al tratamiento y con un curso crónico de la enfermedad.

A pesar que el compromiso renal se expresó usualmente en los primeros meses de la enfermedad también se presentó de manera más tardía, en especial en los casos con una recaída de la enfermedad por lo que se requiere de una vigilancia a largo plazo de la función renal en pacientes con PHS.

Existe evidencia insuficiente en la literatura sobre factores predictivos para compromiso renal en PHS. En este estudio encontramos un grupo de pacientes en riesgo para presentar NPHS que se caracterizó por una edad mayor a diez años al momento de la presentación de la enfermedad, el brote en piel persistente por más de un mes, las manifestaciones abdominales de angina y sangrado intestinal y la presencia de recaídas de la enfermedad. Los autores recomendamos realizar un seguimiento estricto y una búsqueda activa del compromiso renal en estos pacientes.

Existe una asociación entre un mayor número de factores predictivos para compromiso renal y la presencia de nefritis en PHS, esto sugiere que el diseño de una escala (score) predictivo es posible como una herramienta clínica útil para el seguimiento de los pacientes con PHS.

El uso de corticoides previo a la aparición de nefritis fue un factor predictivo para el compromiso renal (RR 3.85, IC 1.72-8.61). Este hallazgo no ha sido descrito previamente en la literatura, sin embargo debe tenerse en cuenta que los pacientes casos en este estudio se manifestaron en general con mayor severidad clínica de la enfermedad que los pacientes controles lo cual explica parcialmente el mayor uso de corticoides en este grupo.

Se necesitan más estudios que aporten mas evidencia con el fin de diseñar una escala (score) predictiva que permita predecir con mayor certeza que pacientes con PHS desarrollarán compromiso renal y que permitan aclarar el papel de los corticoides en la NPHS.

Referencias

1. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis and its classification. En: Cassidy JT, Petty R, editores. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Filadelfia: Elsevier; 2005. p. 492–495.
2. Ozen S, Fuhlbrigge RC. Update in paediatric vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:679–688.
3. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197–1202.
4. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007;369:976–978.
5. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB, Edström Halling S. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1101–1108.
6. Yang Y-H, Chuang Y-H, Wang L-C, Huang H-Y, Gershwin ME, Chiang B-L. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev*. 2008;7:179–184.
7. Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic vasculitis. En: Cassidy JT, Petty RE, editores. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Filadelfia: Elsevier; 2005. p. 496–501.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Buoncompagni A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis : Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:798–806.

9. Al-Mayouf SM, Bahabri S, Majeed M. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with mycobacterial and salmonella infection. *Clin Rheumat.* 2007;26:1563–1564.
10. Ayoub EM, McBride J, Schmiederer M, Anderson B. Role of Bartonella henselae in the etiology of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Infect Dis.* 2002;21:28–31.
11. Cerda J, Fuentes P, Potin M. Púrpura de Henoch-Schönlein asociada a varicela: caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75:159–162.
12. Chave T, Neal C, Camp R. Henoch-Schönlein purpura following hepatitis B vaccination. *J Dermatol Treat.* 2003;14:179–181.
13. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schönlein nephritis: A nationwide study. *Nephron Clin Pract.* 2009;112:199–204.
14. Gibson KL, Amamoo MA, Primack WA. Corticosteroid therapy for Henoch Schönlein purpura. *Pediatrics.* 2008;121:870–871.
15. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:19–26.
16. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child.* 2010;95:877–882.
17. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:829–842.

18. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2277–2283.
19. Catttran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76:534–545.
20. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakklaglu SA, Buyan N, et al. HLA class I associations in Henoch-Schönlein purpura: increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol*. 2008;27:5–10.
21. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;31:666–670.
22. de Almeida JLJ, Campos LMA, Paim LB, Leone C, Koch VHK, Silva CAA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:259–266.
23. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1901–1911.
24. Gastelbondo R, Martha D, Ardila C, Canizo LF. Correlación clínico patológico de nefropatía secundaria a purpura vascular. *Revista Colombiana de Pediatría*. 2003;37:307–11.
25. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:916–920.

26. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1992;16:280–282.
27. Mosquera Ponguta AC, Plata García CE. Situación clínico epidemiológica actual de 130 niños con purpura de Henoch Schönlein diagnosticados entre 1993-2003 el hospital de la Misericordia. Tesis de grado de pediatría. Universidad Nacional de Colombia; 2005.
28. López García JA, Angel Betancur DM, Guarnizo Zuccardi P del R. Análisis epidemiológico y clínico de la púrpura de Henoch Schönlein en la población pediátrica de la Clínica Infantil Colsubsidio en Bogotá - Colombia, en un periodo de 5 años, y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;De próxima publicación.
29. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998;53:1755–1759.
30. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002;161:196–201.
31. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int*. 2005;25:45–48.
32. Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velasco Y, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, García-Roca P, Gomezchico-Velasco R, et al. Púrpura de Henoch-Schönlein. Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006:314–321.

33. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:56–60.
34. Hung S-P, Yang Y-H, Lin Y-T, Wang L-C, Lee J-H, Chiang B-L. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol.* 2009;50:162–168.
35. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Althous H, William LMC, Ballardie F. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *Q J Med.* 2006;99:253–265.
36. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:598–602.
37. Davin J-C. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:679–689.
38. Weiss PF, Feinstein J a, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics.* 2007;120:1079–1087.