

Anexos

Anexo 1. Organigrama



## Anexo 2. Instrumento de recolección de información

### “FACTORES PREDICTIVOS PARA ENFERMEDAD RENAL EN PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN”

NOMBRE DEL PACIENTE (SIGLAS) \_\_\_\_\_

DOCUMENTO \_\_\_\_\_ SEXO masculino ( ) femenino ( )

NUMERO DE HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_

ENTIDAD: IPS Reumaped \_\_\_\_\_ ( ) IPS FCI-IC \_\_\_\_\_ ( ) IPS HSB \_\_\_\_\_ ( )

TDES(MESES) \_\_\_\_\_

EDAD DX PHS ( ) LAPSO INICIO NEFRITIS PHS ( )

ANTECEDENTES EN UN MES PREVIO AL INICIO DE LA ENFERMEDAD (SI – NO – NR/NO REGISTRADO)

Infecciones ( ) Vacunas ( ) Medicamentos ( )

¿Cuál? \_\_\_\_\_

### CARACTERISTICAS CLINICAS (SI – NO – NR/NO REGISTRADO)

Cutáneas ( ) Mayor a un mes ( )

Articular: Dolor ( ) Periartritis ( )

Abdominal Angina ( ) Uso de analgésicos o limitación a ingesta alimentos ( )

Sangrado digestivo ( ) Invaginación intestinal ( )

Testicular Orquitis ( ) Intervención quirúrgica ( ) Angina ( )

Otras manifestaciones \_\_\_\_\_

**RENAL** ( )

( ) Hematuria (Más de 5 eritrocitos por campo o > 18 \*uL o recuento  
Hamburguer >

1000 en 3 horas)

( ) Proteinuria (Más de 100 mg/dL proteínas por campo o relación proteinuria

creatinuria > 0.2 o proteinuria 24 horas > 4 mg/m2/hr)

- ( ) Proteinuria en rango nefrótico (Más de 300 mg/dl proteínas por campo o > +++)
- ( ) Síndrome nefrítico
- ( ) Síndrome nefrítico
- ( ) Enfermedad renal crónica
- ( ) Enfermedad renal crónica terminal

**BIOPSIA RENAL (CLASIFICACIÓN HAAS O ISKDC)**

**CORTICOTERAPIA** ( ) Dosis \_\_\_\_\_

Pre nefropatía ( ) Post nefropatía ( )

**RECAÍDA** ( ) Intervalo ( ) semanas

Órganos blanco: \_\_\_\_\_

**PARACLINICOS Y CURSO DE COMPROMISO RENAL**

(En caso de tener varios reportes de los siguientes laboratorios favor utilizar el más cercano al momento del diagnóstico de PHS)

	0-1 mes(debut)		1-3 meses		3-6 meses		>6 meses	
	Cruces	Cruces	Cruces	Cruces	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Proteinuria								
Hematuria								
Cilindruria								
Hemograma								
VSG								
PCR								
IgA sérica								
C3 - C4								

### **Anexo 3. Consentimiento informado**

#### **IDENTIFICACION DEL PACIENTE**

---

#### **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

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

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Señor padre de familia o representante legal del menor: nos encontramos realizando una investigación en niños o niñas que sufren de púrpura de Henoch-Schönlein. El propósito de este estudio es determinar si existen factores que permitan predecir que niños o niñas presentaran compromiso renal como parte de esta enfermedad.

Con el fin de poder realizar este estudio requerimos de su autorización para la recolección de información y la realización de exámenes de laboratorio (toma de muestra de sangre y orina). Los exámenes de sangre y de orina son realizados de manera rutinaria en el estudio de esta enfermedad por lo que este trabajo de investigación no significa un riesgo adicional al bienestar del niño/niña.

En caso de detectarse información durante la realización de este estudio que sea útil para la atención del niño/niña esta se le brindará de manera oportuna.

Se aclara que al participar en este trabajo de investigación no le brindará al niño/niña ni a usted ningún beneficio adicional a la atención usual que ya recibe para la atención de la enfermedad. Este trabajo tampoco implica gastos económicos adicionales para usted.

Si tiene alguna duda acerca de la realización e implicaciones de este estudio de investigación le serán aclaradas por parte del personal del equipo de investigación.

El estudio de investigación garantiza que el nombre del niño/niña es confidencial y no será divulgado en ningún momento y que los datos se utilizarán de manera exclusiva en el ambiente académico científico.

Usted tiene la libertad de decidir si autoriza o no su ingreso a este estudio de investigación.

Fecha: \_\_\_\_\_

Acudiente \_\_\_\_\_

Dirección y teléfono \_\_\_\_\_

Acudiente / testigo \_\_\_\_\_

Dirección y teléfono \_\_\_\_\_

Asentimiento (paciente) \_\_\_\_\_

Profesional a cargo \_\_\_\_\_

#### **Anexo 4. Lista de siglas**

BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
FCI-IC	Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
FCT $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
FNT $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
HSB	Hospital Simón Bolívar
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
IPS	Institución prestadora de servicios de salud
NPHS	Nefritis/nefropatía de la púrpura de Henoch-Schönlein
PHS	Púrpura de Henoch-Schönlein
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization

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

**Yépez-Zambrano, Ricardo Ernesto<sup>1</sup>**

**Gonzales, Luz Stella<sup>2</sup>**

**Malagón-Gutierrez, Clara<sup>3</sup>**

El propósito de este estudio fue evaluar la presencia de factores predictivos para presentar 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 previa (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 corticosteroides 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-Schönlein, nefropatía de la púrpura de Henoch-Schönlein, nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, factores predictivos, factores asociados.

---

<sup>1</sup> Fellow en reumatología pediátrica, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. E-mail: ricyepe@gmail.co

<sup>2</sup> Nefróloga pediatra, Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Directora postgrado en reumatología pediatra, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

### Introducción

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis primaria más prevalente en la población pediátrica. Su incidencia se estima aproximadamente en 10 a 20 casos por 100.000 niños por año y es más frecuente en niños que en niñas (relación 1.5:1). La edad de inicio tiene un pico de presentación entre los cinco a siete años de edad (1-3).

El 40% de los pacientes presentan compromiso renal (NPHS) durante o posterior al inicio de la PHS. La mayoría de los casos se presentan dentro del primer mes del inicio de la enfermedad siendo 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. Sus manifestaciones clínicas varían entre cuadros de hematuria microscópica (40%), hematuria macroscópica (40%), proteinuria (25%), síndrome nefrótico (5%) hasta enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (1%) (1,4,5).

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 a un 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 (6).

La clasificación histológica desarrollada por Haas et al (1997) para nefropatía por IgA (que ha sido utilizada en 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 atrofia tubular cortical estimada  $\geq$  40%. Otras clasificaciones utilizadas son la de Emancipator, ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) y recientemente la de Oxford (2009) (7,8).

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 (4,9). Tampoco existe consenso sobre el tratamiento para los pacientes con NPHS. Se ha utilizado corticosteroides y otros inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida y mofetil micofenolato entre otros (10).

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 manifestación temprana con síndrome nefrótico o nefrítico (4,11,12).

En la 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. Existen reportes de la literatura que sugieren la existencia de dichos factores (12–16). Por lo anterior, se consideró importante la realización de un estudio analítico que permitiera establecer factores predictivos con el fin de determinar grupos poblacionales de riesgo para presentar NPHS.

### **Metodología**

Se realizó un estudio 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 comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de marzo de 2012 (Fundación Cardioinfantil IC, Hospital Simón Bolívar, IPS Reumaped).

Se incluyeron pacientes entre los 2 hasta los 16 años de edad al momento del diagnóstico de la PHS. El diagnóstico se basó en los criterios clasificatorios de PRINTO (2010) que requieren 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 PHS. Con estos criterios se alcanza una sensibilidad del 100%, especificidad del 87% en el diagnóstico (17). Se consideraron como caso a aquellos pacientes con compromiso renal asociado a PHS que se manifestó como hematuria (recuento eritrocitario con sedimento urinario mayor a 5 eritrocitos por campo o recuento minutado de Hamburger mayor a 1000 eritrocitos en 3 horas) o proteinuria (más de 100 mg/dL en sedimento urinario o relación creatinuria creatinuria en muestra aislada

mayor a 0.2 o proteinuria mayor a 4 mg/kg/hora), y se denominó control a aquellos pacientes sin compromiso renal asociado a PHS. Los pacientes debían tener un seguimiento clínico y paraclínico que incluyera uroanálisis seriado y también hemograma, velocidad de sedimentación globular, inmunoglobulina A, PCR y complemento C3 y C4. Se excluyeron aquellos quienes tenían un antecedente de nefropatía previa o presentaron trombocitopenia (recuento plaquetario menor a 150.000) al momento del diagnóstico de la PHS.

Se realizó un cálculo de tamaño de la muestra tomaron los datos del estudio de Kaku et al (1998) (15) y un cálculo de error alfa 0.5, error beta 0.8 y un poder del estudio 80% a dos colas.

Se utilizó el software STATA 11 para el análisis y presentación de los resultados. Para las variables cuantitativas se realizó una prueba de distribución normal Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis bivariado y se utilizó la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Se realizó un modelo de regresión logística con una evaluación por grupos mediante la técnica backward. Se obtuvo autorización de los comités de ética médica e investigaciones de las instituciones participantes.

### **Resultados**

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 (hipercalcemia asociada con hematuria e infección de

#### 4 Factores predictivos para compromiso renal en púrpura de Henoch-Schönlein

**Tabla 1. 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
<b>Antecedentes de infecciones y uso de medicamentos</b>					
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
<b>Tratamiento con corticosteroides</b>					
Total	34	75.6	25	55.6	59
Previo a nefritis	18	40	*	*	18

Posterior a nefritis		16	35.6	*	*	16
Dosis <1mg/kg/día	<2 semanas	2	4.4	2	4.4	4
	≥2 semanas	4	8.9	2	4.4	6
Dosis ≥1mg/kg/día	<2 semanas	5	11.1	11	24.4	16
	≥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.

vías urinarias recurrente). No fue posible obtener acceso a 41 registros en una institución (HSB). Finalmente se completó la muestra de 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.

El grupo de casos tuvo un promedio de edad de 7.3+/-3.3 años, con un tiempo de seguimiento (Me) 18.8 meses. El compromiso renal se presentó (Me) a 0.9 meses del debut de la enfermedad. Quienes tuvieron recaída de la enfermedad la manifestaron a (Me) 3.3 meses. En el grupo de controles la edad promedio fue 6+/-2.7 años, con un tiempo de seguimiento (Me) 13.8 meses y de (Me) 5.7 meses en los pacientes que presentaron recaídas. 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.

Las principales características clínicas se muestran en la tabla (1). 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 corticosteroides (75.6% casos, 55.6% controles) el cual estuvo principalmente dirigido al tratamiento de las manifestaciones articulares, abdominales y renales.

El compromiso renal en los pacientes casos, ver tabla (2), 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 nefrótico. Tan solo un paciente (2,2%) progresó a ERC y ninguno en esta población requirió tratamiento de replazo de la función renal por ERCT.

**Tabla 2. 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 nefrótico	2	2.2
-ERC	1	1.1
-ERCT	0	0

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 nefrótico 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 nefrótico nefrótico. El único caso con ERC fue clase IV. El número de pacientes

**Tabla 3. 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
<b>Principales manifestaciones renales (número de pacientes)</b>					
Hematuria	13	4	1	8	0
Proteinuria	7	5	0	2	0
Sd. Nefrótico	4	0	0	4	0
Sd. Nefrítico-nefrótico	2	0	0	1	1
ERC	1	0	0	1	0
<b>Presentación de factores predictivos (número de pacientes)</b>					
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
<b>Tratamiento inmunosupresor recibido (número de pacientes)</b>					
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
<b>Curso del compromiso renal (número de pacientes)</b>					
Menor a 6 meses	1	1	0	0	*
Mayor o igual a 6 meses	14	4	1	9	*

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

**Tabla 4. 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%)	

**Tabla 5. 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

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 (3).

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

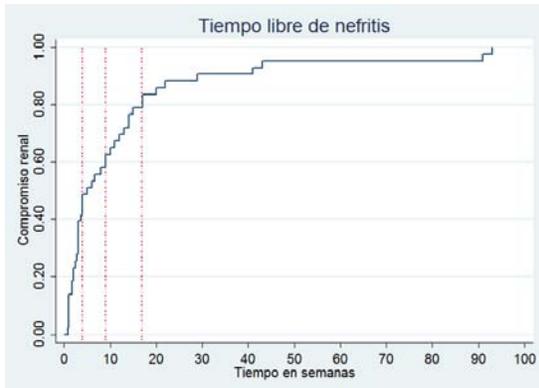
presentándose a las cero semanas en 2.2%, a los diez días 10%, a las cuatro semanas 40%, a las nueve semanas 60% y a las 17 semanas en un 80% de los casos. Ver figura (1).

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 (4).

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  $\geq 1$  mg/kg/día en 27/37 (73%).

**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).**



Los factores asociados al compromiso renal en PHS al análisis bivariado que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron las variables 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 (5). Dichos resultados se mantuvieron al análisis multivariado con excepción de la variable edad mayor a diez años que no alcanzó significancia estadística, ver tabla (6).

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 realizó un análisis de regresión logística cuyo modelo inicial incluyó las siguientes variables: brote en piel mayor a un mes, periartrosis, angina intestinal, dolor abdominal severo, sangrado intestinal, recaída, edad mayor a diez años y uso de corticoides. Los resultados se ilustran en la tabla (7).

A continuación se realizó una evaluación por grupos (técnica backward) y dado su poco aporte al modelo se retiraron las variables periartrosis, angina intestinal, dolor abdominal severo y sangrado intestinal y se obtuvo el modelo final que se presenta en la tabla (8).

**Tabla 7. Modelo preliminar de regresión logística.**

Variable	OR	P	IC 95%
Brote mayor a un mes	0.99	0.814	0.96-1.02
Periartrosis	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

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 corticosteroides; se encontró que el riesgo de estar expuesto al uso previo de corticosteroides 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 corticosteroides.

**Tabla 8. 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

Son escasos los estudios en la literatura que evalúan posibles factores predictivos para compromiso renal en PHS, no encontramos ninguno realizado en población colombiana (12,13,15,16).

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 (1,18–20). 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 sistema nervioso central.

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(2,4,5,21). Se debe considerar que esta una muestra pequeña con un corto periodo de seguimiento para evaluar dichos desenlaces. Uno de los pacientes que se manifestó con un síndrome 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

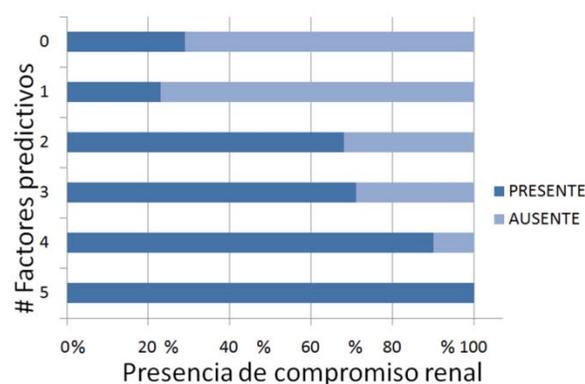
cuadros infecciosos por presentar un sistema inmune inmaduro. Se excluyó esta variable en los modelos de regresión logística pues no se consideró clínicamente significativa y más un factor de confusión para la evaluación de la variable edad mayor a diez años.

Se encontró una gran variabilidad en el tratamiento de corticoides suministrado en cuanto a la duración y la dosis utilizada. Si bien esta 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 (21), 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 (5,18,22,23).

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.

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



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 (13) y por Jauhola et al (2010) evaluando tres variables (5). 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 (13,24). 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 (25,26).

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 (2,4,5,21). 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 (14,16). 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

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.

Los pacientes en mayor riesgo de nefritis de la PHS fueron quienes tuvieron una edad mayor a diez años al momento de la presentación de la enfermedad, un

brote en piel persistente por más de un mes, manifestaciones abdominales de angina y sangrado intestinal y presentaron recaídas de la enfermedad.

Existe una asociación entre un mayor número de factores predictivos con compromiso renal y la presencia de nefritis en 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).

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. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007;369:976–978.
2. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB, Edström Halling S. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1101–1108.
3. 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.
4. 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.
5. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*. 2010;95:877–882.
6. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:19–26.
7. Cattran 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.
8. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:829–842.
9. 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.
10. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1901–11.
11. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;360:666–670.

- 14 Factores predictivos para compromiso renal en púrpura de Henoch-Schönlein
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998;53:1755–1759.
16. 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.
17. 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.
18. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:598–602.
19. 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 aparición.
20. 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.
21. Davin J-C. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:679–689.
22. 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.
23. Gibson KL, Amamoo MA, Primack WA. Corticosteroid therapy for Henoch Schönlein purpura. *Pediatrics*. 2008;121:870–871.
24. 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;314–21.
25. 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.
26. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Althous H, William LMC, Ballardie F. Henoch Scönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *Q J Med.* 2006;99:253–265.