



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y PREDNISONA DE LA
NEFRITIS DE LA PURPURA DE HENOKH SCHONLEIN

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Laura Angélica Díaz Escobar

TUTOR DE TESIS
DR. LUIS VELASQUEZ JONES
Jefe de Departamento de Nefrología Pediátrica



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómezchico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”



Asesor de Tesis: Dr. Luis Velázquez Jones
Jefe de Departamento de Nefrología Pediátrica



CoAsesor de Tesis: Dr. Saúl Valverde Rosas
Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica

Investigador responsable: Dr. Luis Velásquez Jones
Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Investigadores asociados: Dr. Saúl Valverde Rosas
Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Mara Medeiros Domingo
Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. José Carlos Romo Vázquez
Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Laura Díaz Escobar
Departamento de Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Yolanda Fuentes Velasco
Laboratorio de Investigación en Nefrología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Guillermo Ramón García
Departamento de Patología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatoria

Dedico este trabajo a la persona que en todo momento ha confiado en mí y me ha acompañado en cada uno de mis logros, que me ha impulsado y alentado en mis momentos difíciles y que sin su apoyo incondicional no hubiera sido posible llegar y culminar mi desarrollo profesional y personal; al ser humano más admirable y ejemplo a seguir, a ti, MAMÁ.

A mi novio Daniel quien ha estado a mí lado y me ha brindado su amor y cariño, que es uno de mis principales impulsores para seguir adelante y aspirar a más, mi fiel compañero.

Agradezco a mis profesores, en especial al Doctor Velásquez Jones quien confió en mí para realizar este trabajo y en todo momento me ha apoyado y ayudado a su culminación y es un gran ejemplo de Maestro y ser humano. De igual forma agradezco al Dr. Saúl Valverde por darme su confianza y apoyo.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
DESCRIPCION DE VARIABLES	23
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
REFERENCIAS.....	33
ANEXOS.....	39
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	40

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafica 1 Niveles de Ciclosporina comparados por meses de seguimiento.	26
Grafica 2 Niveles de Proteinuria mensuales en mg/mt ² SCT.	27
Grafica 3 Niveles mensuales de proteinuria comparados con la Tasa de filtración glomerular calculada por fórmula de Schwartz.	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.	25
Tabla 2 Evaluación bioquímica inicial de los pacientes estudiados.	26
Tabla 3 Detalle de los niveles de Ciclosporina media mensual con sus respectivas desviaciones estándar.	26
Tabla 4 Niveles de Proteinuria media mensual con sus respectivas desviaciones estándar	27
Tabla 5 Detalle de la Tasa de Filtración Glomerular mensual calculada por fórmula de Schwartz.	28

ANTECEDENTES

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), también llamada vasculitis IgA²⁰, es la vasculitis más frecuente en niños, con una incidencia anual de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100,000 niños.^{1,2} El noventa por ciento de los casos ocurren en la edad pediátrica. En contraste con muchas otras formas de vasculitis sistémica, PHS es auto-limitada en la gran mayoría de los casos²⁰. Si bien se desconoce la causa, se sabe que la inmunoglobulina A (IgA) juega un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad; existe elevación en la concentración sérica de IgA en 50-70% de los pacientes con PHS, principalmente en el inicio de la enfermedad y a expensas de la subclase IgA1.

La afección renal es la complicación más frecuente y potencialmente más grave de la PHS, se presenta en 20 a 49% de los pacientes,^{3,4} en nuestro hospital en un periodo de cinco años fue de 42%.⁵ Las manifestaciones renales incluyen hematuria, proteinuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y síndrome nefrítico-nefrítico; generalmente aparecen en las primeras cuatro semanas del inicio de la PHS y rara vez preceden a la aparición de las lesiones dérmicas;⁶ algunos pacientes pueden tener manifestaciones de nefritis hasta un año después de la púrpura.⁷

A pesar que el pronóstico de la PHS es en general relativamente bueno, las formas graves de nefritis continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con PHS, especialmente por el riesgo que tienen de evolucionar a insuficiencia renal crónica. En nuestro hospital se realiza biopsia renal cuando los pacientes tienen proteinuria nefrótica inicial o proteinuria significativa por más de ocho semanas.

Las biopsias renales se clasifican según lo propuesto por el ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Children):⁸

I: Lesiones glomerulares mínimas, ausencia de medias lunas epiteliales.

II: Ausencia de medias lunas epiteliales

IIa. Proliferación mesangial pura.

IIb. Proliferación endocapilar focal y segmentaria

IIc. Proliferación endocapilar difusa.

III: Presencia de proliferación extracapilar (medias lunas epiteliales) en menos de 50% de los glomérulos.

IIIa. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria

IIIb. Con proliferación endocapilar difusa.

IV: Proliferación extracapilar en 50 – 75% de los glomérulos.

IVa. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria

IVb. Con proliferación endocapilar difusa.

V: Proliferación extracapilar en más de 75% de los glomérulos.

Va. En asociación con proliferación endocapilar focal y segmentaria.

Vb. Con proliferación difusa

VI: Glomerulonefritis pseudomembranoproliferativa.

Los objetivos actuales en el tratamiento de las formas graves de nefritis es inducir una regresión temprana de las lesiones histológicas en los pacientes con PHS, mediante el inicio oportuno de terapia inmunosupresora.⁹ Sin embargo, diversos autores no han encontrado correlaciones entre los hallazgos histológicos y las manifestaciones clínicas de daño renal, situación que limita en muchos casos el inicio de un tratamiento con inmunosupresores de manera oportuna.¹⁰

Los factores que se han asociado con un buen pronóstico en cuanto a la regresión histológica de las lesiones son pacientes menores de siete años, el inicio temprano de tratamiento con inmunosupresores y la ausencia o disminución de depósitos de fibrina en las biopsias renales de control.⁹

A pesar de muchos intentos terapéuticos, no existe un consenso internacional para el tratamiento de la nefritis por PHS. La interpretación de los resultados disponibles en la literatura es difícil ya que generalmente son series pequeñas de casos.

Hasta el momento no se han estratificado las opciones de tratamiento en niños que presenten cuadros graves nefritis por PHS; se sabe que el uso de prednisona ayuda a mejorar los cuadros de artritis y vasculitis intestinal, pero existe evidencia de que no ha sido efectivo su uso en el tratamiento de formas graves de nefritis por PHS como monoterapia.

Se han realizado diversos estudios a nivel mundial, con series de casos pequeños. La mayoría sugieren el inicio temprano de tratamiento inmunosupresor con terapia

combinada con esteroide en las formas graves de nefropatía por PHS ya que han logrado disminuir y/o revertir las lesiones histológicas renales de daño agudo, así como las manifestaciones clínicas de enfermedad renal, principalmente la proteinuria.¹¹

Los esquemas terapéuticos utilizados mayormente en estudios de casos han incluido ciclosporina¹² azatioprina más prednisona,^{11,12} prednisona más ciclofosfamida,¹⁴ prednisona, azatioprina o mizoribine, warfarina y dipiridamol,¹⁵ prednisona más triptolide (derivado de una planta utilizada en la medicina tradicional china)¹⁶ y mofetil-micofenolato.¹⁷

Recientemente se han publicado dos estudios importantes respecto al tratamiento con ciclosporina en niños con nefropatía de la PHS. El primero de ellos publicado por Park y colaboradores¹⁸ es un estudio retrospectivo que incluyó 29 pacientes con edad promedio de 8.6 años y con proteinuria en rango nefrótico. La ciclosporina se administró en un promedio de tiempo de 12.3 meses y la prednisona fue suspendida en las primeras semanas de iniciada. Todos los pacientes respondieron al tratamiento instituido en un promedio de 1.8 meses; 23 mantuvieron una remisión estable (seguimiento promedio de 3.2 años) y seis desarrollaron dependencia de la ciclosporina (desarrollaban proteinuria al suspender el tratamiento). Solo un paciente, con poco apego al tratamiento, desarrolló insuficiencia renal crónica.

El segundo estudio publicado por Jauhola y colaboradores¹⁹ aleatorizado y controlado, incluyó 11 niños que recibieron tratamiento con ciclosporina y 13 con bolos de metilprednisolona y prednisona (grupo control). Todos los niños tratados con ciclosporina presentaron remisión de la proteinuria en rango nefrótico dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento; en cambio solo siete de los 13 niños del grupo control presentó remisión y se requirió modificar el tratamiento en los seis restantes. Después de un seguimiento promedio de seis años, ocho niños que recibieron tratamiento con ciclosporina y ocho del grupo control se mantenían en remisión, y otros tres en cada grupo presentaban nefropatía persistente (proteinuria en cinco y hematuria en dos), aunque con función renal normal; dos pacientes del grupo control presentaron deterioro progresivo de la función renal. Los autores concluyeron que el tratamiento con ciclosporina permitió la resolución de la proteinuria en rango nefrótico y 100% de supervivencia renal.

MARCO TEÓRICO

La PHS es la vasculitis más común en la infancia y su diagnóstico es mayormente clínico. La enfermedad se caracteriza por una téttrada de manifestaciones clínicas:

- Púrpura palpable
- La artritis - artralgia
- Dolor abdominal
- Enfermedad renal

EPIDEMIOLOGIA. Es principalmente una enfermedad infantil que se produce entre las edades de 3 y 15 años. En un estudio basado en la población del Reino Unido, la incidencia anual fue de alrededor del 20 por 100.000 en niños menores de 17 años de edad, con un pico de incidencia de 70 por 100.000 en niños entre las edades de cuatro y seis años²¹. En los informes de Taiwan y la República Checa, hubo una menor incidencia de 10 por 100.000 en niños menores de 17 años de edad, con un pico de incidencia entre los cinco y siete años de edad^{22,23}. Aunque no hay datos epidemiológicos comparables, PHS es menos común en los adultos²⁴. Hay un predominio del sexo masculino con una relación hombre-mujer de 1,2:1 a 1,8:1^{21,22,23,28}. La PHS se ve con menos frecuencia en raza negra en comparación con la blanca o asiática²¹.

La PHS se produce principalmente durante el otoño, invierno y primavera, pero rara vez en los meses de verano²⁷⁻²⁹, posiblemente explicada por la asociación de la PHS con las infecciones. Aproximadamente la mitad de los casos de PHS son precedidos por una infección respiratoria superior³⁰, especialmente las causadas por estreptococos^{31,32}. Otros agentes infecciosos, vacunas, y picaduras de insectos también han sido implicados como posibles desencadenantes de la PHS³⁰.

PATOGENIA la PHS es una vasculitis inmune asociada a la deposición de inmunoglobulina A (IgA). Aunque se reconocen una variedad de factores desencadenantes infecciosos y químicos, la causa subyacente de la PHS sigue siendo desconocida. Factores inmunológicos, genéticos y ambientales parecen jugar un papel importante.

El hallazgo característico de la PHS es acompañado por vasculitis leucocitoclástica, complejos inmunes IgA dentro de los órganos afectados. Las biopsias de piel de lesiones purpúricas demuestran la participación de los pequeños vasos (vénulas postcapilares principalmente) dentro de la dermis papilar. Los tipos de células predominantes en el infiltrado inflamatorio son neutrófilos y monocitos.

Los estudios de inmunofluorescencia muestran IgA, C3, y depósito de fibrina en las paredes de los vasos afectados. IgA, C3, fibrina, IgG, IgM y con menos frecuencia también se depositan en las células endoteliales y mesangiales del riñón.

La atención se ha centrado en el papel potencial de aumento de los niveles séricos de IgA y complejos inmunes de IgA en la patogénesis de la PHS. Además, varios estudios informan de alteraciones en la glicosilación de la IgA, los niveles elevados de IgA, anticuerpos anticardiolipina y aumento de los niveles de factor de crecimiento transformante-beta en pacientes con PHS ^{28,33,37}. El hecho de que sólo uno de los dos subtipos de IgA (IgA1, pero no IgA2) se encuentra en los infiltrados inflamatorios de esta enfermedad permanece sin explicación ^{38,39}. Del mismo modo, el papel preciso de la IgA y la participación específica de IgA1 en la patogénesis de la PHS siguen sin estar claros. Algunas investigaciones sugieren que los anticuerpos IgA anticardiolipina pueden desempeñar un papel ^{33,40,41}. Los resultados de un estudio sugieren que la β 2-glicoproteína I (β 2GPI) es una diana antigénica de IgA ⁴². A pesar del aumento de la presencia de estos anticuerpos, hay pocos informes de trombosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El cuarteto clásico de la PHS incluye: Púrpura palpable, la artritis - artralgia, dolor abdominal y enfermedad renal. Estas manifestaciones clínicas pueden desarrollarse en el transcurso de días o semanas y pueden variar en su orden de presentación. Púrpura y dolor en las articulaciones suelen ser los síntomas de presentación, pero esto no es siempre. En ausencia de la erupción purpúrica clásica, el diagnóstico de PHS puede no ser obvia.

La edad media de inicio de la PHS es entre seis y siete años de edad ^{21,22,27,28}. Con base en revisiones retrospectivas de Taiwán, Italia y los Estados Unidos, las principales manifestaciones clínicas se desarrollan con las siguientes frecuencias ^{22,27,38}:

Púrpura. Todos los pacientes desarrollaron púrpura palpable. Esto puede ser una sobreestimación ya que es más probable que los pacientes no serían considerados para su inclusión en estas series de casos sin hallazgos cutáneos característicos.

Artralgia – artritis. En la serie americana e italiana, los síntomas comunes fueron la segunda manifestación más frecuente y se presenta en tres cuartas partes de los pacientes. En el estudio taiwanés, molestias articulares estaban presentes en el 43% de los pacientes.

El dolor abdominal. Dolor de tipo cólico ocurrió en aproximadamente la mitad de los pacientes y el sangrado gastrointestinal en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes.

Enfermedad renal. La frecuencia de afectación renal oscilaba entre los 21 a 54%.

En la revisión retrospectiva italiana de 150 niños con PHS, el síntoma de presentación fue la púrpura en un 74%, la artritis en un 15%, y el dolor abdominal en el 12% de los pacientes ²⁷. Se observaron resultados similares en un estudio retrospectivo de 78

pacientes españoles ²⁸, la púrpura, la artritis y el dolor abdominal son los primeros resultados en 70, 12 y 17% de los pacientes, respectivamente. Un estudio prospectivo finlandés de 223 pacientes informó erupción como el síntoma que se presenta en el 73%, que precede a otros síntomas por una media de cuatro días ⁴³.

Las manifestaciones cutáneas. La erupción clásica de la PHS, no es el signo de presentación inicial en aproximadamente una cuarta parte de los niños afectados. Puede ser difícil hacer el diagnóstico de PHS antes de la aparición de una erupción en los pacientes que presentan otras manifestaciones clínicas, tales como dolor abdominal o la artritis.

La erupción comienza a menudo de forma eritematosa, macular o como ronchas de urticaria. Las ronchas luego se unen y pueden evolucionar a equimosis, petequias y púrpura palpable. La erupción suele aparecer distribuida simétricamente y se localiza principalmente en extremidades inferiores. Los glúteos están implicados a menudo en los niños pequeños, y la cara, tronco y extremidades superiores en los niños que no pueden caminar.

El edema subcutáneo es una característica común que se puede encontrar en las zonas de declive y periorbital, especialmente en los niños más pequeños (menores de 3 años).

La artritis – artralgia. Ocurren hasta en un 84% de los pacientes ²³, son poco comunes como el único síntoma de presentación. Como se señaló anteriormente, la artritis - artralgia son el síntoma que se presenta en aproximadamente el 15% de los pacientes ²³.

La artritis suele ser transitoria o migratoria, por lo general oligoarticular (tres articulaciones) y no deformante. Por lo general, afecta a las grandes articulaciones de las extremidades inferiores (caderas, rodillas y tobillos), con menos frecuencia en las extremidades superiores (codos, muñecas y manos) ^{23,24}. Hay a menudo hinchazón prominente periarticular, pero por lo general sin derrame articular, eritema o calor. Los pacientes pueden tener mucho dolor y limitación del movimiento. Los niños con la participación de las extremidades inferiores pueden negarse a deambular. La artritis no causa ningún daño crónico o secuelas. Puede preceder a la aparición de la púrpura, aunque por lo general no más de uno o dos días.

Los síntomas gastrointestinales, ocurren en aproximadamente la mitad de los niños con PHS; van de leves y transitorios (náuseas, vómitos, dolor abdominal, íleo paralítico) a los hallazgos más importantes (hemorragia gastrointestinal, isquemia intestinal y necrosis, la invaginación intestinal y perforación intestinal). Guayacol en heces positivo se encuentra en hasta el 56% de los pacientes, pero la hemorragia digestiva masiva es rara ⁴⁴. La frecuente presencia de sangre oculta en heces, hipoalbuminemia sin proteinuria, y las pruebas de alfa1-antitripsina positivos incluso en pacientes sin síntomas gastrointestinales sugiere que la participación y la lesión de la mucosa gastrointestinal es más común ⁴³.

Los síntomas gastrointestinales se desarrollan dentro de los ocho días de la aparición de la erupción, aunque los intervalos más largos (semanas o meses) se han descrito ⁴⁵. Quejas gastrointestinales preceden a la erupción en aproximadamente 15 a 35% de los casos. Los síntomas gastrointestinales sin la aparición de la púrpura cutánea en cualquier momento también se han descrito en informes de casos ⁴⁶⁻⁴⁹.

El dolor gastrointestinal asociado a PHS es causado por la hemorragia y edema submucoso. Las lesiones purpúricas pueden ser vistas en la endoscopia, comúnmente en la segunda porción del duodeno, estómago y colon. El íleon terminal también puede estar implicado. Edema submucoso, ulceración, y el espasmo del íleon y el yeyuno se pueden ver en el tránsito del intestino delgado.

La invaginación intestinal es la complicación gastrointestinal más común de la PHS. Manifestaciones gastrointestinales más raras incluyen pancreatitis aguda, la participación de la vesícula biliar, perforación intestinal y, en los niños, una enteropatía perdedora de proteínas ^{44,49-54}.

La intususcepción se limita al intestino delgado en un 60% de los casos, en contraste con la intususcepción idiopática, que es típicamente ileocólica ⁵⁵. La intususcepción en la PHS tiene una incidencia global reportado de alrededor de 3,5%, aunque algunas series retrospectivas informan una incidencia de sólo el 0,4 a 0,6% ^{27,44}.

En los pacientes con PHS, la ecografía debe ser la prueba de detección inicial en casos de sospecha de invaginación intestinal. Aunque los enemas de contraste son el procedimiento estándar en otros entornos clínicos a intususcepción diagnóstico, que no pueden detectar intususcepción ileoileal típicamente visto en la PHS.

La afectación renal se ha reportado en el 20 al 54% de los niños con PHS. La presentación más común es la hematuria con o sin glóbulos rojos y proteinuria. Proteinuria de rango nefrótico, una creatinina sérica elevada e hipertensión, que están presentes en una minoría de pacientes, estos dos últimos síntomas, están asociados con un mayor riesgo de enfermedad progresiva.

Las manifestaciones neurológica, son dolores de cabeza, convulsiones, déficits neurológicos focales, ataxia, hemorragia intracerebral, y neuropatía central y periférica ⁶³⁻⁶⁴. La mayor parte de los resultados del sistema nervioso central son transitorios a excepción de secuelas permanentes ocasionadas o asociado con un accidente cerebrovascular hemorrágico.

La recurrencia de la PHS se informa en alrededor de un tercio de los niños afectados ^{27,38,51} y generalmente se produce dentro de los cuatro meses del episodio inicial. Las recurrencias tienden a ser más leves y más breves que el primer episodio y ocurren con mayor frecuencia en pacientes con nefritis, en aquellos con evidencia de inflamación aguda (por ejemplo, aumento de la velocidad de sedimentación globular [VSG]), o en

pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides ²⁷. Estos hallazgos sugieren que los pacientes que tienen un curso más grave de PHS tienen un mayor riesgo de recurrencia.

Una revisión retrospectiva de Israel informó de un intervalo de tiempo más largo promedio de 13,5 meses entre el primer y segundo episodio de PHS ⁵². Además, no hubo diferencia en los hallazgos clínicos y de laboratorio entre los pacientes con enfermedad recurrente y aquellos sin recurrencia. Las razones de estas diferencias entre los resultados del estudio no son claras.

DIAGNÓSTICO generalmente se basa en las manifestaciones clínicas de la enfermedad ⁵⁵. El diagnóstico es sencillo cuando los pacientes se presentan con los signos y síntomas clásicos, especialmente púrpura palpable de las extremidades inferiores y las nalgas. En los pacientes con presentaciones incompletas o poco comunes, una biopsia de un órgano afectado (por ejemplo, la piel o renal) que demuestre vasculitis leucocitoclástica con predominio de la deposición de IgA confirma el diagnóstico de PHS.

Biopsia. En los pacientes pediátricos, la biopsia se reserva para pacientes con una presentación inusual de PHS (es decir, sin erupción o una erupción cutánea atípica) o aquellos con enfermedad renal significativa que cumplan los criterios para realización de biopsia renal en esta caso son: persistencia de la proteinuria por más de ocho semanas, elevación de creatinina o disminución de la tasa de filtración glomerular.

Las biopsias de la piel, muestran los pequeños vasos sanguíneos de la dermis superficial; son por lo general adecuados para hacer el diagnóstico de PHS. Estudios de microscopía de luz (hematoxilina y eosina) demuestran la vasculitis leucocitoclástica clásica en vénulas post-capilares con depósito de IgA que es patognomónico de la PHS ⁵⁶. La biopsia debe contener lesiones en la piel de menos de 24 horas debido a que en las lesiones más crónicas el daño de los vasos conduce a una fuga no específica de todos los isotipos de inmunoglobulina. Los estudios de inmunofluorescencia es esencial para confirmar el diagnóstico, por lo general requieren de una biopsia de un segundo sitio de la piel.

La biopsia renal se reserva para pacientes en quienes el diagnóstico es incierto, o si hay evidencia clínica de afectación renal severa. La PHS se caracteriza por la deposición de IgA en el mesangio en microscopía de inmunofluorescencia que es idéntica a la de la nefropatía por IgA, con depósitos de esta inmunoglobulina sobre todo IgA1 y en el 75 a 80% se observa también depósitos de C3, depósitos de IgG e IgM se encuentran también hasta un 40%. Cambios en la microscopía de luz van desde la proliferación mesangial aislada a glomerulonefritis semilunar grave.

Los hallazgos en los análisis de sangre de rutina (por ejemplo, hemograma completo, bioquímica sérica y análisis de orina) son inespecíficos. Los resultados reflejan en general la condición de activación de la PHS; después de las infecciones bacterianas es más probable que se caractericen por leucocitosis (recuento de leucocitos > 20.000 células/mm³) y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. La PHS después de enfermedades virales, por otra parte, a menudo no logra demostrar evidencia de

inflamación sistémica. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica debido a hemorragia gastrointestinal oculta o manifiesta.

El análisis de orina se debe realizar en todos los pacientes con PHS. En general, los resultados reflejan el grado de afectación renal y pueden incluir la presencia de glóbulos rojos o blancos y proteinuria.

Los estudios de imagen en general se realizan en pacientes con síntomas abdominales importantes. La radiografía simple de abdomen puede mostrar dilatación de asas de intestino consistente con disminución de la motilidad intestinal. La ecografía abdominal puede detectar un aumento del grosor de la pared intestinal, hematomas, líquido peritoneal, y la invaginación intestinal ^{28,55,56}.

En 2005, fueron desarrollados los criterios de consenso pediátricos por la Liga Europea contra el Reumatismo y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica ⁶⁰, y posteriormente fueron validados en conjunto con la Organización Internacional de Reumatología Pediátrica ⁶¹. Estos criterios son más apropiados para el ámbito pediátrico en el que se buscan las características clínicas. El criterio obligatorio es la púrpura (normalmente palpable y en grupos) o petequias, sin trombocitopenia o coagulopatía. Los pacientes deben tener también uno o más de los siguientes:

- Dolor abdominal (generalmente difuso, con inicio agudo)
- Artritis o artralgia (comienzo agudo)
- La afectación renal (proteinuria, hematuria)
- Vasculitis leucocitoclástica o glomerulonefritis proliferativa, con depósito de IgA

La afectación renal se observa normalmente en pocos días a un mes después de la aparición de los síntomas sistémicos, pero no es previsible relacionado con la gravedad de la afectación extrarrenal. En un estudio prospectivo de 223 niños menores de 16 años de edad, la presencia de dolor abdominal confiere un aumento significativo en el riesgo de nefritis (odds ratio 2,1, IC 95% 1.1 a 3.7) ²⁸.

El análisis de orina en pacientes con PHS revela un sedimento activo caracterizado por hematuria microscópica o macroscópica con o sin los glóbulos rojos y otros cilindros celulares o proteinuria. Existe una correlación general entre la gravedad de las manifestaciones renales y los hallazgos en la biopsia renal ³¹⁻³⁷. Los pacientes con sólo hematuria asintomática, por ejemplo, por lo general tienen sólo proliferación mesangial focal, mientras que los pacientes con proteinuria y síndrome nefrótico, pueden tener la proliferación celular más marcada y pueden tener formación de medias lunas ^{33,36}. Los pacientes con ataques repetidos de púrpura o hematuria macroscópica a menudo tienen la exacerbación de los síntomas renales y se confirmaba por biopsia el empeoramiento de las lesiones glomerulares.

En los niños, los estudios retrospectivos de cohortes encontraron que el 20 a 54% de los niños con PHS tenían algún grado de afectación renal temprana ^{28,30,38-42}. El riesgo es

mayor en los niños mayores. En un estudio citado anteriormente, por ejemplo, la edad mayor de ocho años confirió un aumento de 2,7 veces en el riesgo de nefritis ²⁸.

Los mejores datos sobre la frecuencia y la hora de presentación de la insuficiencia renal fueron proporcionados por una revisión sistemática de 12 estudios de 1,133 niños con PHS ⁴¹. Se observaron los siguientes resultados: Hematuria y / o proteinuria estaban presentes en 387 (34%). Entre los pacientes con enfermedad renal:

En el 79% se había aislado hematuria y / o proteinuria en rango no nefrótico.

El 21% tenía proteinuria en rango nefrótico con o sin edema o hipoalbuminemia, elevación de nitrógeno ureico en sangre o de creatinina en suero e hipertensión. Como se ha mencionado estos pacientes tenían un peor pronóstico renal.

El inicio de las manifestaciones renales se produjo dentro de las primeras cuatro semanas en el 84%, en las siguientes seis semanas en el 91% y dentro de los seis meses en 97%.

Hallazgos similares se observaron en un estudio retrospectivo de 261 niños con PHS publicado en un meta-análisis ³⁹. La afectación renal se detectó en 52 (20%) en las cuatro semanas siguientes al diagnóstico. Los siguientes resultados se observaron en los pacientes con enfermedad renal:

Hematuria microscópica 71%
Hematuria macroscópica 10%
Proteinuria 48%, entre los 30 pacientes con proteinuria, 28 también tenían hematuria y 2 proteinuria
Síndrome nefrótico 4% (dos pacientes)

El resultado a corto plazo de la enfermedad renal en la PHS es favorable en la mayoría de los pacientes, con una recuperación total reportado en el 94% de los niños, a un seguimiento medio de 18 meses aproximadamente ²⁷.

El pronóstico es excelente cuando la hematuria es transitoria y se resuelve la proteinuria dentro de los primeros meses, un curso que se asocia generalmente con una participación glomerular focal ^{32,34,38}. Las recaídas son comunes, ocurriendo en hasta un tercio de los pacientes y puede ser más probable en los niños con afectación renal ^{30,38,52}. Síntomas y signos recurrentes, que tienden a imitar el episodio inicial (pero tienden a ser menos severas), normalmente se observan a los cuatro meses de la resolución de los síntomas iniciales ³⁰. La enfermedad recurrente no puede predecir peores resultados a largo plazo.

El pronóstico a largo plazo de los niños con PHS fue evaluado en la revisión sistemática de 12 estudios de 1,133 niños con PHS, descritos anteriormente ⁴¹. Insuficiencia renal a largo plazo se define como proteinuria en rango nefrótico (con o sin edema o hipoalbuminemia), una creatinina sérica por encima del nivel superior de lo normal, y / o hipertensión. La incidencia de insuficiencia renal a largo plazo varía con los hallazgos clínicos y con el sexo:

0% en los pacientes que presentaron un análisis de orina normal.

1,6% en pacientes con hematuria aislada con o sin proteinuria leve (79% de los pacientes con enfermedad renal).

19,5% en pacientes con proteinuria en rango nefrótico, una creatinina sérica elevada, y / o hipertensión (21% de los pacientes con enfermedad renal). Estos tres factores predictivos son también predictores de un peor pronóstico en casi todas las causas de la enfermedad glomerular.

El riesgo de insuficiencia renal a largo plazo fue de 2,5 veces mayor en mujeres que en hombres. Los niños con un análisis de orina inicialmente normal, deben tener pruebas de orina de seguimiento durante los primeros seis meses desde que se tiene conocimiento que el 97% de los niños con PHS desarrollan enfermedad renal dentro de este período de tiempo ⁴¹. Los niños con hematuria aislada con o sin proteinuria leve persiste después de seis meses deben tener seguimiento periódico de la creatinina sérica, siempre y cuando la hematuria y la proteinuria persistan.

Además de estos predictores clínicos de pronóstico, también hay predictores patológicos en la biopsia renal. En general, la extensión de la lesión renal es paralela a la gravedad clínica de la enfermedad renal. El porcentaje de glomérulos con medias lunas es el hallazgo pronóstico más importante. Las siguientes observaciones se realizaron en un estudio de 151 niños de un centro académico importante con seguimiento de 1 a 18 años ³³.

Entre los pacientes con semilunas que afectan a más del 50% de los glomérulos, el 37% progreso a enfermedad renal terminal y otro 18% tenía enfermedad renal crónica.

Entre los pacientes que desarrollaron enfermedad renal terminal, 86% tenía medias lunas que afectaban a más del 50% de los glomérulos.

Pocas o ninguna media luna fueron vistas en la biopsia inicial en el 70% de los pacientes que se recuperaron o tenían sólo alteraciones mínimas en el último examen de orina.

El tratamiento de la nefritis sólo debe considerarse en pacientes con marcada proteinuria y / o con insuficiencia renal durante el episodio agudo. Se debe de realizar una biopsia renal, ya que la gravedad de las lesiones histológicas (en particular el grado de formación de medias lunas) parece ser el mejor indicador de pronóstico. Los pacientes con evidencia limitada de afectación renal como hematuria microscópica, hematuria macroscópica de corta duración, o proteinuria leve, generalmente no son sometidos a biopsia renal y no se les da un tratamiento específico, sino que deben ser seguidos de cerca por el posible empeoramiento de la proteinuria o deterioro de la función renal ⁵⁷.

No hay pruebas de ensayos controlados que el tratamiento con dosis convencionales de glucocorticoides tiene un efecto beneficioso en pacientes con afectación renal ^{26,29,31,58,59}. En comparación, las altas dosis de metilprednisolona puede ser beneficiosa en pacientes con enfermedad avanzada, que se define generalmente como la nefritis con semilunas de predominio fibroso. En este escenario, un régimen que consiste en pulsos metilprednisolona por vía intravenosa (250 a 1000 mg por día durante tres días) seguida por vía oral prednisona (1 mg / kg por día durante tres meses) puede ser beneficioso ^{35,60}. Este régimen se dirige principalmente a revertir el proceso inflamatorio (tales como la infiltración de macrófagos), en lugar de la deposición de IgA en sí. Un estudio prospectivo no controlado utilizó este régimen en 38 niños que presentaron síndrome nefrótico y / o medias lunas que afectaban a más del 50% de los glomérulos ³⁵. Sólo cuatro (10%) progresaron a enfermedad renal en etapa terminal, tres de los cuales habían sido tratados tardíamente en el curso de su enfermedad. Por lo tanto, la terapia temprana puede ser importante para prevenir la lesión glomerular irreversible.

Algunos expertos recomiendan un curso de seis meses de glucocorticoides dosis diarias o alternas para todos los pacientes con proteinuria en rango nefrótico y para aquellos con una menor tasa de filtración glomerular y el daño histológico significativo en su biopsia.

Los datos limitados sugieren que la ciclosporina puede ser beneficiosa en pacientes con PHS y proteinuria grave ^{61,62}. Como un ejemplo, en un estudio observacional, de 29 niños que tenían persistente proteinuria en rango nefrótico a pesar de los glucocorticoides orales, 26 pacientes (90%) lograron la remisión completa con el tratamiento combinado con ciclosporina (5mg/kgd con los niveles séricos entre 50 a 150 mg/ml) y los inhibidores de la ECA. Los glucocorticoides orales se retiraron poco después de inició de la ciclosporina y no se utilizó el pulso intravenoso de metilprednisolona. Dos pacientes tuvieron una remisión parcial, pero con hematuria y/o proteinuria persistente. Un paciente desarrolló enfermedad renal terminal. No es posible determinar a partir de este estudio si la reducción de la proteinuria fue debido a la ciclosporina o el inhibidor de la ECA.

Otros regímenes que se han evaluado en niños con nefritis con semilunas incluyen glucocorticoides y azatioprina (19 de los 21 niños mostraron una mejoría de la función renal en un estudio no controlado) ⁶³.

El trasplante renal se puede realizar en aquellos pacientes que progresan a enfermedad renal en fase terminal ⁵¹⁻⁵⁵. Hiper celularidad mesangial IgA y la deposición en el injerto son comunes, pero muchos casos son subclínicos. Un estudio inicial sugiere que la recurrencia clínicamente evidente se produce en aproximadamente el 35% de los pacientes a los cinco años con una tasa de pérdida del injerto debido a la enfermedad recurrente de 11% ⁵¹. Otros comentarios sugieren una menor tasa de recurrencia (2,5 y 11,5% a los 5 y 10 años en una pequeña serie), pero todavía muestran un riesgo relativamente alto de pérdida del injerto por enfermedad recurrente ^{54,56}. A modo de ejemplo, un estudio retrospectivo demostró 13,5 por ciento de pérdida del injerto por PHS en 330 pacientes ⁵⁶. La

supervivencia global del injerto sin embargo, parece ser la misma para los pacientes con PHS en comparación con otros receptores de aloinjertos renales.

Algunas observaciones sugieren que el riesgo de recurrencia de la enfermedad puede ser mayor en los donantes vivos relacionados, un hallazgo similar a la observada en la nefropatía por IgA^{53,54}. Sin embargo, esta observación no se confirmó en la serie retrospectiva de 339 pacientes que se citan anteriormente, en los que la tasa de recidiva fue el mismo para los que recibieron riñones de donantes fallecidos frente a donante vivo relacionado (13 frente a 14,3, respectivamente)⁵⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar que el pronóstico de la PHS es en general relativamente bueno, las formas graves de nefritis continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con PHS, especialmente por el riesgo que tienen de evolucionar a enfermedad renal crónica. Por lo anterior nace la necesidad de conocer realmente cual sería el mejor tratamiento para evitar esta complicación o tratar de mejorar el pronóstico.

De aquí la importancia de realizar el estudio, utilizando como tratamiento ciclosporina como nueva terapia, que en estudios recientes a nivel internacional revela que ha mejorado resultados clínicos como histológicos de la enfermedad, en comparación a los tratamientos convencionales (azatioprina y micofenolato).

Pregunta de investigación:

¿Es superior el tratamiento con ciclosporina y prednisona a los tratamientos con prednisona-azatioprina y prednisona-mofetil micofenolato para disminuir la proteinuria, revertir la lesión histológica renal de la PHS a un año y preservar la función renal a dos años?.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no existe un consenso internacional para el tratamiento de las formas graves de nefritis por PHS. El inicio temprano de una terapia inmunosupresora, con ciclosporina y prednisona, puede inducir la evolución a la remisión de la proteinuria nefrótica o significativa y evitar la progresión hacia la insuficiencia renal crónica e inclusive modificar el tipo de lesión histopatológica.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la evolución de proteinuria y la supervivencia renal a dos años en pacientes con nefritis por PHS bajo tratamiento con ciclosporina y prednisona.

Objetivo específico

Comparar la evolución clínica e histológica renal de los niños con nefropatía de la PHS tratados con tres esquemas de tratamiento: a) ciclosporina-prednisona; b) prednisona-azatioprina y c) mofetil micofenolato-prednisona.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Prospectivo, longitudinal.

Población objetivo: Niños con diagnóstico de Nefritis por Púrpura de Henoch Schönlein.

Población elegible: Niños con Nefritis por PHS que sean diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tamaño de la muestra

Se estudiará una muestra de 20 pacientes.

Criterios de Inclusion

1. Cualquier género.
2. Menores de 18 años.
3. Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.
4. Que cuenten con biopsia renal realizada en las dos semanas previas al ingreso del estudio.

5. Que presenten proteinuria nefrótica inicial o significativa después de 8 semanas de evolución.
6. Función renal normal.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con glomerulonefritis endo y extracapilar difusa con semilunas epiteliales en más de 50% de los glomérulos (clase IV y V de acuerdo al ISKDC).
2. Pacientes que presenten alteración de la función renal.

Criterios de eliminación

1. Intolerancia al medicamento en estudio.
2. Deseo voluntario de abandonar el estudio.

Definición de variables

Proteinuria significativa: $> 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ en una recolección de orina de 12 horas, con o sin hematuria definida ésta como mas de $500 \text{ eritrocitos/mm}^3$, por más de 8 semanas.

Proteinuria nefrótica: $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ en una recolección de orina de 12 horas.

Función renal normal: Depuración de creatinina determinada por el método de Schwartz $> 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ al inicio del estudio.

GRUPO DE ESTUDIO

Prednisona:

$60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, administrada cada 24 horas durante las primeras 4 semanas. Posteriormente el esteroide se administrará a $40 \text{ mg/m}^2/\text{SC}$ en días alternos 2 meses.

$30 \text{ mg/m}^2/\text{SC}$ 1 mes.

20 mg/m²/SC 1 mes.

10 mg/m²/SC 1 mes y suspender al cabo de 6 meses.

Ciclosporina:

5 mg/kg/día, dividida en dos tomas, manteniendo niveles en suero en los primeros tres meses de 150 a 200 ng/mL; posteriormente reducir la dosis para mantener niveles entre 80 a 100 ng/mL (dosis variable entre 3 a 4 mg/kg/día, no menor de 3 mg/kg/día) por 9 meses.

Al terminar el año de tratamiento se reducirá la dosis de ciclosporina en 1 mg/kg/día cada cuatro semanas.

En caso de elevación de la creatinina hasta 20% de su valor basal reducir la dosis en 20%.

En caso de elevación de la creatinina entre 20% y 40% de su valor basal reducir la dosis en 50%.

En caso de elevación de la creatinina más 40% de su valor basal suspender temporalmente el medicamento.

El seguimiento de los pacientes se llevará a cabo en 16 visitas programadas con la siguiente periodicidad:

- Primer mes: 4 visitas semanales.
- Segundo mes: 2 visitas cada 2 semanas.
- Del tercero al sexto mes: 4 visitas mensuales.
- A partir del sexto hasta completar dos años de seguimiento: 6 visitas trimestrales.

En cada visita se registrara peso, talla, presión arterial y datos clínicos de edema.

En el cuadro 1 se especifican las pruebas clínicas y de laboratorio que se determinarán en cada visita de seguimiento.

Se tiene contemplado realizar una biopsia renal de control a los 12 meses de tratamiento, con el fin de valorar si hubo regresión o empeoramiento de las lesiones histopatológicas.

Se realizará inmunohistoquímica para IgA, C3, C4, IgG , IgM y C1q en el tejido renal.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos serán analizados en el Software estadístico Stata versión 9. Se realizará un análisis estadístico univariado descriptivo en donde se reportarán los datos continuos como medias con su respectiva desviación estándar y para el caso de los datos categóricos serán tabulados y reportados en frecuencias y proporciones con mínimos y máximos. El análisis bivariado será realizado mediante comparaciones de variables según la necesidad con Test de T o Wilcoxon Ranksum Test para variables no normales y continuas y mediante Chi cuadrado con corrección de Bonferroni o Sidak, si es necesario, para el caso de variables categóricas. El Alfa definida para las comparaciones es de 0.05, por debajo de la cual las diferencias son consideradas como estadísticamente significativas.

DESCRIPCION DE VARIABLES

A continuación se describe de manera general las variables utilizadas en el presente estudio con sus respectivas definiciones conceptuales, operacionales, como también la clasificación de las mismas.

Variable	Definición conceptual	Operacional	Tipo de variable
Edad	Número de años desde nacimiento	Número de años	Continua
Sexo	Femenino - Masculino	0, 1	Nominal
Edad Diagnostico	Número de años hasta Dx Snd Nefrótico	Número de años	Continua
Biopsia renal	Clasificación patológica de lesiones renales	1, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6	Nominal
Proteinuria inicial	Cantidad de proteína excretada por orina	mg/mt ² SCT	Continua
Rango proteinuria	Rango de proteína excretada por orina	Nefrótica, Significativa, negativa	Ordinal
TFG-Schwartz	Filtración por minuto por 1.73 mt ²	ml/min x 1.73 mt ²	Continua
Colesterol	Niveles de Colesterol en sangre	mg/dL	Continua
Triglicéridos	Niveles de Triglicéridos en sangre	mg/dL	Continua
Ac. Úrico	Niveles de Ácido úrico en sangre	mg/dL	Continua
Potasio	Niveles de Potasio en sangre	mEq/L	Continua
Creatinina	Niveles de Creatinina en sangre	mg/dL	Continua
Esteroides previo	Uso de esteroide	0, 1	Dicotómica
Días inicio Tto.	Número de días entre Dx. y Tto.	Número de días	Continua
Ciclosporina 1 a 8	Niveles de Ciclosporina en ng/mL	ng/mL	Continua
Proteinuria 1 a 8	Niveles de Ciclosporina en ng/mL	mg/mt ² SCT	Continua
Schwartz 1 a 8	Cantidad de proteína excretada por orina	mg/mt ² SCT	Continua
Biopsia control	Clasificación patológica de lesiones renales	1, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6	Nominal

RESULTADOS

En este estudio de tipo prospectivo, longitudinal, en un lapso total de 9 meses de un proyectado de 12, se obtuvieron un total de 4 pacientes, en donde 3 de ellos pertenecen al sexo masculino y uno al femenino, la edad actual estuvo entre 4.33 y 9.1 años y la edad a la que se hizo el diagnóstico estuvo entre 3.55 y 8.47 años como se puede evidenciar en la tabla 1.

Características de los pacientes estudiados

Sexo	Edad (años)	Edad Dx. (años)	Estadio Biopsia Renal	Proteinuria inicial	Duración del seguimiento
1 Masculino	9.1	8.47	1	169.35 mg/m ² /h	9 meses
2 Masculino	4.33	3.55	1	684.59 mg/m ² /h	9 meses
3 Femenino	6.29	5.81	3b	91.5mg/m ² /h	9 meses
4 Masculino	6.25	5.62	2a	72 mg/m ² /h	9 meses

Tabla 1 Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

En todos los casos al confirmar el diagnóstico corroborando la proteinuria en rango nefrótico, se realizó la biopsia renal inicial encontrando estadios del 1 al 3b y antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina-prednisona, se tomaron estudios iniciales confirmando función renal normal y no teniendo ninguna alteración metabólica ni electrolítica, así como también se descartaron etiologías inmunológicas concomitantes.

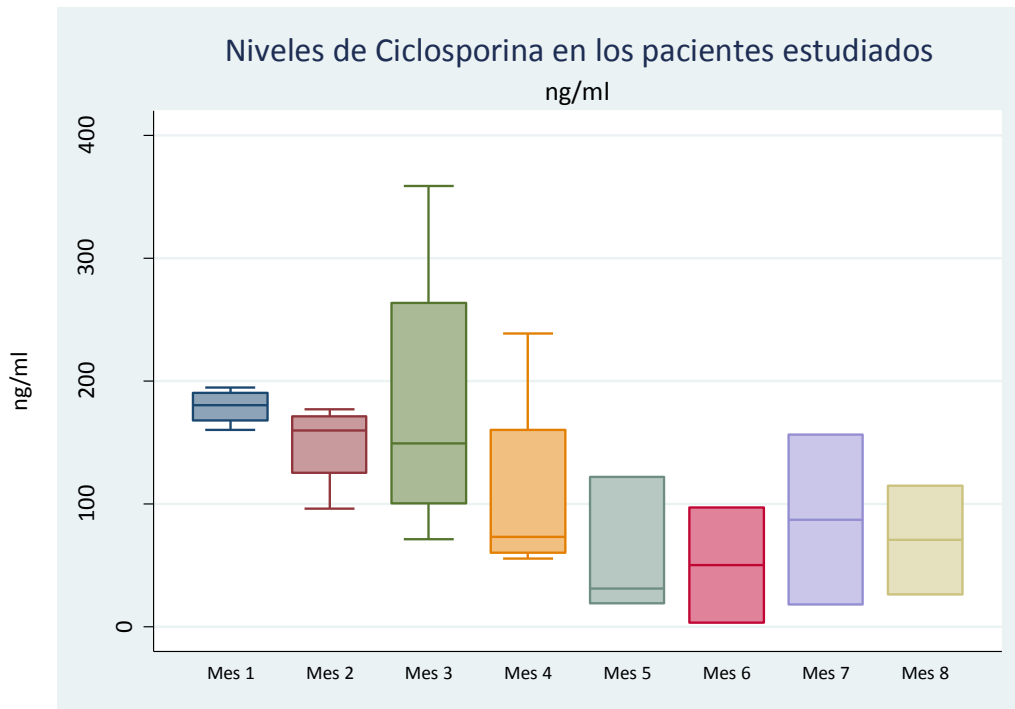
Los resultados de la evaluación bioquímica inicial incluyeron los valores de Proteinuria, cuyo rango incluyó valores entre 72 y 648 ml/min x 1.73 mt², con un promedio de 254 ml/min x 1.73 mt².

Resultados Bioquímicos de la evaluación inicial

	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo y máximo	
Proteinuria (mg/mt ² SCT)	254.36	251.05	72.00	684.59
TFG por Schwartz (ml/min x 1.73 mt ²)	123.95	15.86	111.00	151.00
Colesterol (mg/dL)	227.25	47.19	72.00	318.00
Triglicéridos (mg/dL)	159.50	47.19	112.00	238.00
Ac. Úrico (mg/dL)	4.03	1.28	2.70	6.00
Potasio (mEq/L)	4.15	0.23	3.90	4.50
Creatinina (mg/dL)	0.48	0.08	0.40	0.60

Tabla 2 Evaluación bioquímica inicial de los pacientes estudiados.

Como parte del seguimiento se obtuvieron mensualmente además de los laboratorios básicos, los niveles de ciclosporina para corroborar de acuerdo a lo proyectado la obtención de los niveles terapéuticos deseados, el comportamiento mensual se detalla en el gráfico 1, en donde se puede apreciar niveles descendientes desde el mes inicial hasta el mes 6, dado que son sólo 4 pacientes se evidencia un gran incremento en la variabilidad de los niveles a partir del mes 3, además se evidencia una leve tendencia hacia la recuperación en los meses 7 y 8. Los datos por mes se detallan en la tabla 3 con el valor promedio y su respectiva Desviación estándar.



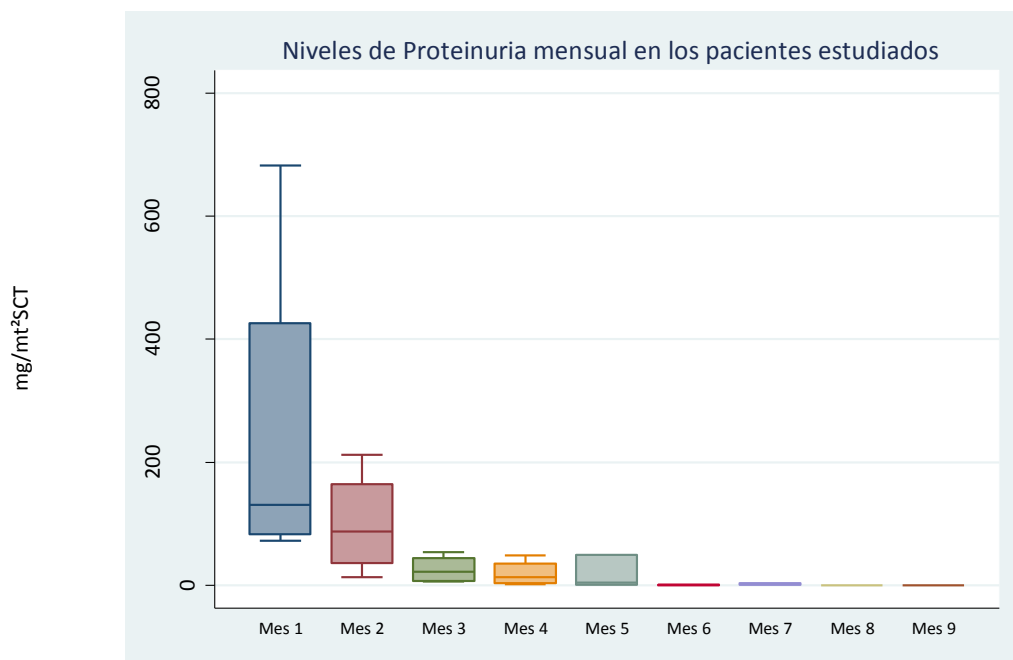
Grafica 1 Niveles de Ciclosporina comparados por meses de seguimiento.

Niveles de Ciclosporina mensual en los pacientes estudiados (ng/ml)

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8
Promedio	178.65	148.00	181.93	110.05	57.23	50.05	87.05	70.6
Desviación estándar	12.94	31.10	107.75	74.85	46.05	47.05	69.05	44.3

Tabla 3 Detalle de los niveles de Ciclosporina media mensual con sus respectivas desviaciones estándar.

A los 6 meses de tratamiento se suspende prednisona, para el caso de 2 de las pacientes que habían completado el periodo, ya con remisión completa y hasta el momento no se ha observado recaída.



Gráfica 2 Niveles de Proteinuria mensuales en mg/mt²SCT.

En el gráfico 2 se puede evidenciar la reducción gradual y sostenida de los niveles de proteinuria hasta el mes 6 en donde los niveles se vuelven casi 0, esto se puede ratificar con los datos de media y desviación estándar de la tabla 4.

Valores mensuales de Proteinuria en los pacientes estudiados (mg/mt²SCT)

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9
Promedio	253.86	99.90	25.55	18.85	17.80	0.45	1.40	0	0
Desviación estándar	250.19	74.10	19.82	18.90	22.40	0.45	1.40	0	0

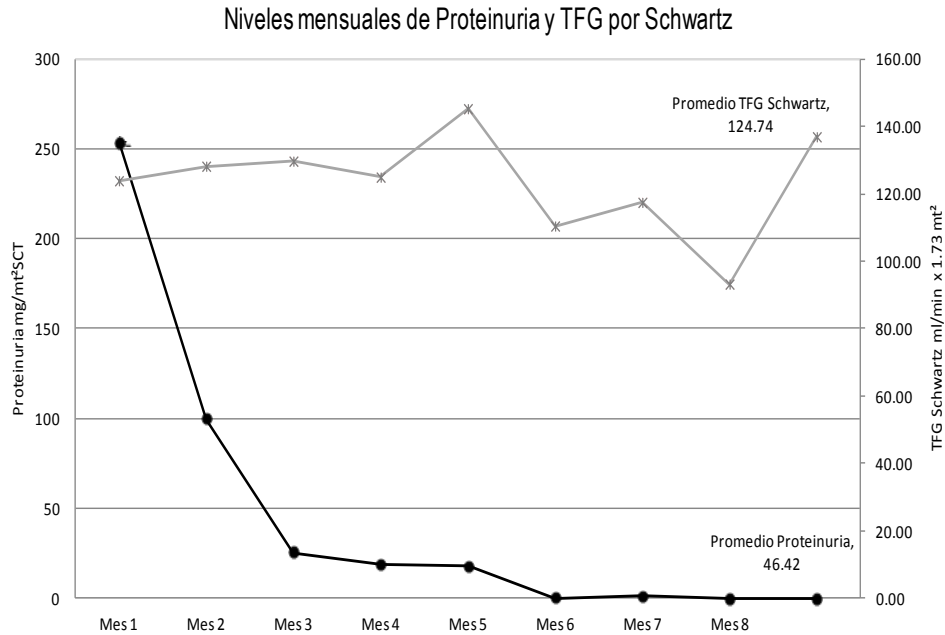
Tabla 4 Niveles de Proteinuria media mensual con sus respectivas desviaciones estándar

Para completar el análisis se realizó la evaluación de la tasa de filtración glomerular con base en la fórmula de Schwartz, la cual se puede apreciar con un rango “estable” entre 93.25 y 145.33 ml/min x 1.73 mt², con desviaciones estándar pequeñas a excepción del mes 5 en donde hubo una paciente que hizo una TFG de 218 ml/min x 1.73 mt² con la consecuente modificación del patrón estable que posteriormente se recobró, como se puede observar en la tabla 5 y el gráfico 3.

**Tasa de Filtración Glomerular mensual en los pacientes estudiados
Formula de Schwartz (ml/min x 1.73 mt²)**

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9
Promedio	123.95	128.25	129.75	125.00	145.33	110.50	117.50	93.25	137
Desviación estándar	15.86	18.73	15.51	20.36	54.17	22.50	16.50	15.25	0

Tabla 5 Detalle de la Tasa de Filtración Glomerular mensual calculada por fórmula de Schwartz.



Grafica 3 Niveles mensuales de proteinuria comparados con la Tasa de filtración glomerular calculada por fórmula de Schwartz.

Otro hallazgo a favor de la mejoría de los niveles de proteinuria en nuestros pacientes fue la modificación de los rangos de proteinuria, los cuales al inicio en el 100% de los pacientes estaba en rango nefrótico y en el control posterior a los 4 meses dos de ellos presentaban proteinuria en rango significativo y en los dos restantes la proteinuria fue negativa.

En espera aún de completar los 12 meses de tratamiento para realizar la biopsia renal de control en todos los casos, y valorar si existe una remisión también histológica, así como la clínica y bioquímica observada en este estudio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio en un lapso de 9 meses aproximadamente, se obtuvo una muestra de 4 pacientes, no se logró llegar a la meta de 20 pacientes como se había planteado, sin embargo los resultados preliminares son alentadores. De esta muestra, 3 pacientes pertenecen al sexo masculino (75%) y 1 (25%) al sexo femenino; como lo refiere la literatura se corrobora que la PHS es más frecuente diagnosticada en el sexo masculino que en el femenino^{21,22,27,28}.

La edad promedio de presentación que se obtuvo en el presente trabajo en todos los casos fue de 5.8 años, edad promedio referida en los estudios reportados en donde el pico de incidencia máximo promedio fue entre 4 y 6 años²¹. En todos los casos se cumplen con todos los criterios de inclusión de los cuales los más importantes eran corroborar la proteinuria mayor de 8 semanas, función renal conservada y realización de biopsia renal previa al inicio de tratamiento.

La lesión histológica predominante en estos casos fue la de tipo I, en el 50% de los pacientes, correspondiente a lesiones glomerulares mínimas y ausencia de semilunas epiteliales, otras lesiones vistas fueron la de tipo IIIb y IIa, que correspondieron al 25% respectivamente. Sin embargo, uno de los pacientes en estudio pertenece al protocolo realizado de micofenolato-prednisona⁶², el cual llevaba en remisión más de un año, quien presentó recaída corroborada por proteinuria en rango nefrótico; quien inicialmente presentaba una biopsia con clasificación IIIa y posterior a un año de tratamiento con micofenolato-prednisona presentó una remisión histológica a I; la cual se tomó biopsia uno para inició del protocolo con ciclosporina-prednisona, en espera de realizar la biopsia 2 de control, esperando mejoría.

El tiempo promedio en el cual se observa una remisión de la proteinuria, es decir proteinuria de 12hrs menor de 4mgm2sch, se observó en 3 pacientes a los 4 meses de inició del estudio, lo cual corresponde al 75% de los pacientes, lo que nos habla de un adecuada respuesta al tratamiento, sin embargo de acuerdo a los reportado por Park y colaboradores¹⁸ fue más tardado el tiempo de respuesta ya que en este estudio se obtuvo a los 1.8meses, en el estudio de Jauhola y colaboradores¹⁹ la remisión reportada fue a los 3 meses. Solo un paciente de este estudio (ciclosporina-prednisona), con poco, casi nulo apego al tratamiento no ha logrado hasta el momento la remisión, sin embargo si se ha observado disminución de la proteinuria de nefrótica a significativa pero aún no se negativiza.

Por otro lado llama la atención que uno de los pacientes que respondió favorablemente en los últimos 5 meses de seguimiento, presentó también niveles infraterapeuticos, sin embargo persiste hasta el momento en remisión. Aunque en el estudio que realizó Shin Ji⁶¹ y colaboradores se manejan unos niveles terapéuticos entre 50 y 150mg donde se observaron buenos resultados, nos podría hablar que aun con niveles tan bajos como de 50, se puede considerar aun así como rango terapéutico, aunque en el estudio base de

este protocolo se refieren niveles entre 150 y 200mg los cuales solo en 2 pacientes del estudio se lograron mantener durante los meses de seguimiento.

Dentro de los principales efectos adversos por la ciclosporina encontrados fueron; dislipidemia (hipercolesteronemia e hipertrigliceridemia) y en uno de los pacientes se observó elevación de creatina en un 20% de su basal en uno de los meses de seguimiento que en su posterior cita se normalizo sin realizar ninguna medida, como disminución de dosis de ciclosporina; en ninguno de los casos hasta el momento ha habido la necesidad de la suspensión del tratamiento por efectos adversos del mismo, sin embargo se mantiene una permanente y estrecha vigilancia de estos parámetros.

CONCLUSIONES

Por el momento no se pueden hacer comparaciones con otros estudios pues el tamaño de la muestra es insuficiente, por lo que es necesario continuar con el estudio para de esta manera obtener un número de muestra mayor y que los resultados puedan llegar a ser significativos al comparar con los otros protocolos, así mismo también es importante tener un tiempo mayor de seguimiento para valorar tanto tiempo de remisión y posibles recaídas que en este caso no fue posible determinar.

Sin embargo, los resultados preliminares obtenidos en este estudio muestran resultados satisfactorios, para tener en cuenta el uso de ciclosporina como primera línea de tratamiento para la nefritis por púrpura, ya que se obtuvo una respuesta clínica favorable y remisión de la proteinuria en casi la totalidad de los pacientes quedando aún pendiente valorar si existió o no la remisión histológica como se ha descrito en la literatura con la biopsia de control al año, que por aún no completar el tiempo de seguimiento necesario no fue posible realizar en estos pacientes.

Consideraciones éticas y de bioseguridad

El estudio se apega a las normas de las buenas prácticas clínicas y a la Declaración de Helsinki. Se obtendrá el consentimiento informado en todos los casos con el asentimiento del paciente en caso de ser mayores de 7 años.

Las muestras biológicas serán manejadas en el laboratorio central y en el Laboratorio de Nefrología, una vez procesadas serán cloradas y descartadas en los contenedores especiales destinados a este fin.

No se emplearán sustancias radioactivas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

-Se trata de resultados preliminares y aún no se cuenta con un tamaño de muestra lo suficiente adecuada para poder realizar el estudio comparativo con los otros dos estudios ya mencionados.

-No se cuenta con apoyo para la adquisición del medicamento que en algunos de los casos fue motivo de suspensión de tratamiento por cuestión económica lo que provoca poco apego y sesgo en el estudio.

Cuadro 1. Estudios de laboratorios por visita

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Pruebas de laboratorio	Visitas															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Biometría hemática	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Química sanguínea: glucosa, BUN, creatinina, colesterol, triglicéridos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Electrolitos séricos: Na, K, Cl, Ca, CO ₂ total	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen general de orina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Proteinuria de 12 horas	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inmunoglobulinas: G, M, A	X															
Fracciones del complemento: C3, C4	X															
Pruebas de función hepática: proteínas totales, albúmina, bilirrubinas total, directa e indirecta, TGO, TGP.	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Depuración de creatinina	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biopsia renal	X											X				

REFERENCIAS

1. Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:591-4.
2. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197-202.
3. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002;161:196-201.
4. Rostoker G. Schonlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *Bio Drugs*. 2001;15:99-138.
5. Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velasco Y, Romero-Navarro B, Valverde RS, García RP, Gomezchico VR, Ramón GG, Carreño MR, Maldonado R, Velásquez JL, Medeiros DM. Púrpura de Henoch-Schönlei. Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2006; 64:314-322.
6. Mrusek S, Kruger M, Greiner P, Kleinschmidt M, Brandis M, Ehl S. Henoch-Schonlein purpura. *Lancet*. 2004;363:1116.
7. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998;53:1755-9.
8. Szeto CC, Choi PC, To KF, et al. Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schonlein purpura. *Mod Pathol*. 2001;14:635-40.
9. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:56-60.
10. Bardare M, Gaboardi F, Barbiano di Belgioioso G. [Glomerulonephritis in the Schoenlein-Henoch syndrome in childhood]. *Helv Paediatr Acta*. 1975;30(297-305).
11. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*. 2000;136:370-5.

12. Shin J, Park JM, Shin YH, Kim JH, Kim PK, Lee JS, Jeong HJ. Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1093-1097.
13. Shin J, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, Yeong HJ. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1087-1092.
14. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB. Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis. A single center experience. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 91-97.
15. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, et al. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 563-569.
16. Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Cao L, Yao S, et al. Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis grade IIIa or IIIb. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1083-1088.
17. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh A, Karamyyar M, Hejazi S, Noroozu M, Maccoie AA, Gholizadeh A, et al. Treatment of complicated Henoch-Schönlein purpura with mycophenolate mofetil: A retrospective case series report. *Int J Rheumatol.* 2010; 2010: 254-316.
18. Park JM, Won SC, Shin LI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 411-417.
19. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harminen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 2159-2166.
20. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1.
21. 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.

22. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:618.
23. Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 2004; 31:2295.
24. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:859.
25. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, et al. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2011; 100:745.
26. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S66.
27. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143.
28. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:279.
29. Atkinson SR, Barker DJ. Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30:22.
30. Levy M, Broyer M, Arsan A, et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6:183.
31. Hirayama K, Kobayashi M, Kondoh M, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2703.

32. Eftychiou C, Samarkos M, Golfinopoulou S, et al. Henoch-Schonlein purpura associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Am J Med* 2006; 119:85.
33. Yang YH, Huang MT, Lin SC, et al. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000; 122:285.
34. Trygstad CW, Stiehm ER. Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. *Pediatrics* 1971; 47:1023.
35. Saulsbury FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 1997; 24:2246.
36. Saulsbury FT. Heavy and light chain composition of serum IgA and IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1377.
37. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:2067.
38. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:395.
39. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:19.
40. Kawakami T, Watabe H, Mizoguchi M, Soma Y. Elevated serum IgA anticardiolipin antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 2006; 155:983.
41. Burden AD, Gibson IW, Rodger RS, Tillman DM. IgA anticardiolipin antibodies associated with Henoch-Schönlein purpura. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:857.
42. Yang YH, Chang CJ, Chuang YH, et al. Identification and characterization of IgA antibodies against β 2-glycoprotein I in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* 2012; 167:874.
43. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child* 2010; 95:871.

44. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004; 93:1427.
45. FELDT RH, STICKLER GB. The gastrointestinal manifestations of anaphylactoid purpura in children. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1962; 37:465.
46. Wu CS, Tung SY. Henoch-Schönlein purpura complicated by upper gastrointestinal bleeding with an unusual endoscopic picture. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:128.
47. Nathan K, Gunasekaran TS, Berman JH. Recurrent gastrointestinal Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29:86.
48. Gunasekaran TS, Berman J, Gonzalez M. Duodenojejunitis: is it idiopathic or is it Henoch-Schönlein purpura without the purpura? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:22.
49. Lévy-Weil FE, Sigal M, Renard P, et al. [Acute pancreatitis in rheumatoid purpura. Apropos of 2 cases]. *Rev Med Interne* 1997; 18:54.
50. Cheung KM, Mok F, Lam P, Chan KH. Pancreatitis associated with Henoch-Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:311.
51. Amemoto K, Nagita A, Aoki S, et al. Ultrasonographic gallbladder wall thickening in children with Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:126.
52. Branski D, Gross V, Gross-Kieselstein E, et al. Pancreatitis as a complication of Henoch--Schonlein purpura. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1:275.
53. Kumon Y, Hisatake K, Chikamori M, et al. A case of vasculitic cholecystitis associated with Schönlein-Henoch purpura in an adult. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23:68.
54. Cho CS, Min JK, Park SH, et al. Protein losing enteropathy associated with Henoch-Schönlein purpura in a patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:334.
55. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health* 1998; 34:405.

56. Schwab J, Benya E, Lin R, Majd K. Contrast enema in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1221.
57. Balslev T. [Schoenlein-Henoch syndrome with acute scrotal condition simulating torsion of the testis]. *Ugeskr Laeger* 1990; 152:678.
58. Chamberlain RS, Greenberg LW. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:213.
59. Søreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1243.
60. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007; 96:552.
61. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, 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.

ANEXOS

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y PREDNISONA DE LA NEFRITIS DE LA PURPURA DE HENOCCH SCHONLEIN

HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS

Visita No.:

Fecha:

--	--	--

 (dd/mm/aa)

Paciente: _____

Registro: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____

TA: _____

Tratamiento:

Exploración física:

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de esta carta mi hijo(a) y yo aceptamos participar en el estudio **TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y PREDNISONA DE LA NEFRITIS DE LA PURPURA DE HENoch SCHONLEIN**, el cual tiene como responsable al Dr. Luis Velásquez Jones.

Me han explicado que mi hijo (a) tiene daño renal por Púrpura de Henoch Schönlein y que puede llevarle a insuficiencia renal si no recibe tratamiento.

El propósito del estudio es ver la eficacia del tratamiento para la nefritis por púrpura de Henoch Schönlein, que incluye 6 meses con esteroides que pueden producir retraso en el crecimiento, acné, infecciones e hipertensión arterial.

Recibiré además de los esteroides el medicamento llamado ciclosporina por un año, el cual se emplea en este padecimiento y sus efectos secundarios incluyen hirsutismo (aumento del crecimiento del pelo en cara y brazos), hipertrofia de las encías y raramente elevación de la creatinina en el suero.

El beneficio que tendrá mi hijo (a) es la vigilancia estrecha de la función renal por un periodo de seguimiento de 2 años.

Se tiene contemplado realizar una nueva biopsia del riñón al completar un año de tratamiento. El propósito de la biopsia es estudiar el tejido renal y determinar si existe mejoría de la lesión renal.

Mi hijo (a) recibirá seguimiento en la consulta externa de nefrología y se le tomará en cada visita los siguientes exámenes: creatinina sérica, biometría hemática y muestra de orina. La cantidad de sangre necesaria para estos estudios es similar a una cucharada cafetera y media (7.5 mL), puede tener dolor o ardor en el sitio de punción que es pasajero y en ocasiones puede quedar un moretón que se quita en una semana.

Se me ha informado que se mantendrá la confidencialidad de mi hijo (a) en todo momento y que tenemos el derecho de solicitar información durante el estudio y la libertad de decidir continuar o salir del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte la atención que se le proporciona en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Nombre y firma del padre o tutor: _____

Nombre y registro del paciente: _____

Firma o asentimiento del paciente (cuando aplique): _____

TESTIGOS

Nombre y firma

Nombre y firma

Relación con el paciente: _____

Relación con el paciente: _____

En caso de dudas comunicarse con:

Dr. Luis Velásquez Jones

Departamento de Nefrología Ext. 2112 y 2118

Dr. Saúl Valverde Rosas

Departamento de Nefrología Ext. 2118