



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 POR PÚRPURA DE HENOCH SCHONLEIN**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. LORENA ARACELI MUÑOZ GUAMÁN

TUTOR DE TESIS: DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES

Ciudad de México. Febrero 2016





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.



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 POR PÚRPURA DE HENoch SCHONLEIN**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. LORENA ARACELI MUÑOZ GUAMÁN

TUTOR DE TESIS: DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES



Ciudad de México. Febrero 2016

DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR: DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DR. GUSTAVO GORDILLO PANIAGUA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

COASESOR: DR. SAÚL VALVERDE ROSAS
JEFE DE SERVICIO NEFROLOGÍA PEDIATRICA DR. GUSTAVO GORDILLO PANIAGUA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

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

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

Dra. Mara Medeiros Domingo
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.
Hospital Infantil de México Federico Gómez

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

Dra. Laura Díaz Escobar
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.
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

Dr. Arturo Magaña Barragán
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Lorena Araceli Muñoz Guamán
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron en sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que me pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico esta tesis.

A mis padres, con todo cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento.

A mi esposo por su paciencia y comprensión, preferiste sacrificar tu tiempo para que yo pudiera cumplir el mío, por tu bondad y sacrificio me inspiraste a ser mejor para ti, gracias por estar siempre a mi lado.

Querido Dios quería solo tomar un minuto y no pedirte nada sino simplemente agradecerte por todo lo que me has dado.

ÍNDICE

<i>ANTECEDENTES.....</i>	<i>7</i>
<i>MARCO TEORICO.....</i>	<i>10</i>
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</i>	<i>21</i>
<i>OBJETIVOS.....</i>	<i>22</i>
<i>MATERIAL Y MÉTODOS.....</i>	<i>23</i>
<i>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</i>	<i>25</i>
<i>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</i>	<i>26</i>
<i>RESULTADOS.....</i>	<i>27</i>
<i>DISCUSIÓN.....</i>	<i>36</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>37</i>
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</i>	<i>38</i>
<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</i>	<i>38</i>
<i>REFERENCIAS.....</i>	<i>39</i>
<i>ANEXOS.....</i>	<i>46</i>
<i>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</i>	<i>47</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Características actuales de los pacientes estudiados.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 2 Proteinuria de los pacientes estudiados.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 3 Promedio de los resultados de la evolución bioquímica de los pacientes en estudio Con seguimiento a 12 meses.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 4 Comparación de niveles de ciclosporina de pacientes con seguimiento de 12 meses.....</i>	<i>30</i>

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Grafica 1 Resultado de proteinuria de pacientes con seguimiento de 24meses.....</i>	<i>32</i>
<i>Grafica 2 Resultado de TFG en pacientes con seguimiento de 24 meses.....</i>	<i>32</i>
<i>Grafica 3 Resultado de proteinuria de los pacientes que terminaron seguimiento hasta 24 meses.....</i>	<i>33</i>
<i>Grafica 4 TFG en pacientes con seguimiento de 24 meses.....</i>	<i>34</i>
<i>Grafica 5 Niveles de proteinuria y TFG por SCHWARTZ.....</i>	<i>35</i>

ANTECEDENTES

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), también llamada vasculitis IgA ²⁰, es la vasculitis sistémica más frecuente en la infancia, con una incidencia anual de aproximadamente 6 a 24 casos por cada 100,000 niños menores de 17 años de edad, dependiendo del origen étnico de los niños.⁶⁸ La incidencia es mayor en los niños de 4- 7 años y en los niños de origen asiático .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 casos ²⁰. 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 complicación más frecuente y potencialmente más grave de la PHS es la afectación renal, se presenta en 20 a 49% de los pacientes;^{3,4}. Dentro de las manifestaciones renales se encuentra hematuria, proteinuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y síndrome nefrótico-nefrítico; manifestándose de manera general 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

El pronóstico en general de la PHS es relativamente bueno, sin embargo 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.

Dentro de los objetivos actuales en el tratamiento de formas graves de nefritis es diagnosticar de manera oportuna e inducir una regresión temprana de las lesiones histológicas en los pacientes con PHS, mediante el inicio 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 relacionados a 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

Al momento no existe un consenso internacional para el tratamiento de la 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. La interpretación de los resultados disponibles en la literatura es difícil ya que generalmente son series pequeñas de casos.

Diversos estudios a nivel mundial, con series de casos pequeños, 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 las siguientes manifestaciones clínicas:

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

La glomerulonefritis secundario a PHS se produce en el 30-50% los pacientes, sobre todo en una forma leve pero un pequeño porcentaje de los pacientes presenta síndrome nefrótico o insuficiencia renal.⁶⁸

EPIDEMIOLOGIA. Es uno de los tipos más comunes de vasculitis en la infancia que se produce con mayor frecuencia entre las edades de 3 y 15 años. En un estudio basado en la población del Reino Unido, la incidencia anual fue de alrededor de 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 Taiwán 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; de hecho se ha demostrado en la población China la asociación de polimorfismos de CIGALT1 y el riesgo de Purpura de Henoch – Schölein, este gen codifica la enzima b1, 3 galactosiltransferasa la cual interviene de forma directa en la glucosilación de la inmunoglobulina A1 favoreciendo la aparición de nefropatía IgA y Purpura de Henoch-Schölein⁶⁶.

La PHS se manifiesta principalmente durante el otoño, invierno y primavera, pero rara vez en los meses de verano²⁷⁻²⁹, posiblemente esto explicaría la asociación con cuadros de infecciones. Aproximadamente la mitad de los casos de PHS son precedidos por una infección respiratoria superior³⁰, especialmente las causadas por estreptococos^{31, 32}. Cultivos de garganta para estreptococos del grupo A positivo beta hemolíticos se han encontrado en el 20- 30 % de los pacientes con PHS⁶⁸. Otros agentes infecciosos, vacunas, y picaduras de insectos también han sido implicados como posibles desencadenantes de la PHS³⁰.

La PHS generalmente es autolimitada en niños, aunque las recaídas se producen en un tercio de los casos, la afectación renal puede llegar a ser crónica y conducir a un daño permanente del órgano determinando el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Una alta proporción de pacientes PHS 30-50% tiende a desarrollar hematuria o proteinuria como un síntoma de nefropatía purpúrica siendo en su mayoría de escasa magnitud y autolimitada.⁶⁸

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

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.

La gravedad de los cambios histológicos renales también se correlaciona con el resultado renal a largo plazo y en consecuencia las decisiones del tratamiento, el hallazgo predominante del glomérulo son depósitos de IgA en mesangio, pero también puede encontrarse en el espacio subepitelial y subendotelial⁶⁸.

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.

La activación del complemento parece jugar un papel muy importante en la fisiopatología, en un modelo experimental de ratón para nefritis por IgA, demostraron que estos que carecen de C3 o IgG no desarrollaron el fenotipo nefropatía por IgA⁶⁸.

La disposición genética para el desarrollo de la nefropatía por IgA y nefropatía por PHS es altamente probable que sea parte de la etiología, la incidencia varía entre los diferentes grupos étnicos, NIgA y nefropatía por PHS se han descrito en familias y en un par de gemelos idénticos, uno de los hermanos desarrollo NIgA y el otro nefropatía por PHS, los estudios de asociación del genoma han identificado varios genes de susceptibilidad para la nefropatía IgA⁶⁸.

En resumen se cree que el daño glomerular agudo y crónico en nefropatía por PHS es el resultado de mesangio GD-IgA1 que contiene depósitos de complejos inmunes potencialmente mediada por los receptores mesangiales, lo que llega a su proliferación y secreción de citoquinas⁶⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La PHS se manifiesta de manera clásica: 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. Purpura y dolor en las articulaciones suelen ser los síntomas de presentación, pero esto no es siempre.

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}:

Purpura. 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 cutáneas características.

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 20 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 pacientes²⁷.

Se observaron resultados similares en un estudio retrospectivo de 78 pacientes españoles²⁸, 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 días⁴³.

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 pacientes²³, 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 pacientes²³.

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 rara⁴⁴. 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}.

Se han reportado alteraciones urológicas las cuales se manifiestan como hematuria, infección urinaria o dolor abdominal. Cuando se encuentran estas alteraciones se consideran como excepcionales y cada paciente requiere de individualización en su manejo ⁶².

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 neurológicas, 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 significativa por más de ocho semanas o la presencia de proteinuria en rango nefrótico al momento del diagnóstico, 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. En estudios de población asiática se ha encontrado incrementada la MALB y b2-MG en orina lo cual sugiere daño a nivel glomerular y tubular respectivamente, así como PTX3 elevado en plasma en relación a niveles de MALB y b2-MG las cuales se encuentran más elevados en pacientes con nefritis por purpura en comparación con paciente sin afección renal ⁶⁷.

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.

El compromiso renal se observa normalmente en pocos días a un mes después de la aparición de los síntomas sistémicos. 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 episodios repetidos de púrpura o hematuria macroscópica a menudo tienen la exacerbación de los síntomas renales y se confirmaba por biopsia el deterioro de las lesiones glomerulares.

Estudios retrospectivos de cohortes demostraron 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, se evidencio que niños mayores de ocho años confirieron un aumento de 2,7 veces en el riesgo de nefritis ²⁸.

La frecuencia de presentación de la insuficiencia renal fue proporcionada 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 existe al momento 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 pueden ser beneficiosas 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. En las actualizaciones de las guías KDIGO se sugiere iniciar ciclofosfamida en los pacientes con comportamiento de glomerulonefritis rápidamente progresiva; además mencionan que los niños con síndrome nefrótico se han beneficiado del uso de ciclosporina A para remitir la proteinuria y las alteraciones histológicas mejoran o no avanzan en las biopsias de seguimiento de los pacientes que se someten al uso de estos medicamentos ⁶³.

Existen actualmente reporte de estudios donde los pacientes fueron sometidos a esquemas convencionales adicionándoles al manejo el uso de montelukast; en los reportes se evidencia que los pacientes tienen una mejoría significativa a 3 meses de seguimiento, que los días de estancia hospitalaria es menor cuando se usa y que fisiopatológicamente se debe a que el Montelukas actúa disminuyendo la producción de leucotrienos, interleucina 17, interleucina 4, interleucina 6, interleucina 8, interleucina 5, eosinófilos y generación de proteína catiónica de eosinófilos (ECP) ⁶⁴.

El trasplante renal se puede realizar en aquellos pacientes que progresan a enfermedad renal en fase terminal ⁵¹⁻⁵⁵. Hipercelularidad 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. Se reporta en la literatura que la recurrencia de la enfermedad puede ser hasta de un 35% en los pacientes trasplantados con pérdida del injerto a los 5 años del 11%, en el manejo se ha reportado el uso de plasmaféresis para el manejo de la recurrencia con adecuada evolución cuando se presenta recurrencia ⁶⁵. 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 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.

Las decisiones del tratamiento en nefropatía por PHS son difíciles debido a la gran proporción de pacientes con un pronóstico favorable y el curso clínico impredecible en pacientes individuales, en el pasado esto ha dado lugar a una diversidad de enfoques de tratamiento y una extensa bibliografía que comprende informes sobre los efectos del tratamiento en estudios pequeños, incontrolados y principalmente retrospectivos.

En varios estudios retrospectivos un inicio tardío del tratamiento, se relaciona con un peor resultado, por lo tanto a pesar de una remisión espontánea podría ser aconsejable para tratar a pacientes gravemente afectados lo antes posible a pesar de que el valor de un régimen de tratamiento temprano no ha sido probada, el enfoque terapéutico actual se basa en la fisiopatología asumida y publicada de una serie de casos.

De aquí la importancia de realizar el estudio, utilizando como tratamiento ciclosporina combinada con prednisona 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 Inclusión

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 en rango nefrótico 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 más 5 hematíes por campo en orina fresca centrifugada, 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.

$20 \text{ mg/m}^2/\text{SC}$ 1 mes.

$10 \text{ mg/m}^2/\text{SC}$ 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 IBM SPSS Statistics versión 22 y para graficar el software GraphPad Prims 6. 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.

DESCRIPCIÓN 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	Cuantitativo
Sexo	Femenino - Masculino	0, 1	Cualitativa
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	Cualitativo
Proteinuria inicial	Cantidad de proteína excretada por orina	mg/mt ² SCT	Cuantitativo
Rango proteinuria	Rango de proteína excretada por orina	Nefrótica, Significativa, negativa	Cuantitativo
TFG-Schwartz	Filtración por minuto por 1.73 mt ²	ml/min x 1.73 mt ²	Cuantitativo
Colesterol	Niveles de Colesterol en sangre	mg/dL	Cuantitativo
Triglicéridos	Niveles de Triglicéridos en sangre	mg/dL	Cuantitativo
Ac. Úrico	Niveles de Ácido úrico en sangre	mg/dL	Cuantitativo
Potasio	Niveles de Potasio en sangre	mEq/L	Cuantitativo
Sodio	Niveles de Sodio en la sangre	mEq/L	Cuantitativo
Magnesio	Niveles de magnesio en la sangre	mg/dL	Cuantitativo

Creatinina	Niveles de Creatinina en sangre	mg/dL	Cuantitativo
Complementos C3,C4	Grupo de proteínas que se mueven libremente a través del torrente sanguíneo	mg/dL	Cuantitativo
Inmunoglobulinas IgA, IgG,IgM	Proteínas de estructura globular sintetizado por el sistema inmune presente en la sangre	mg/dL	Continua
Esteroides previo	Uso de esteroide	0, 1	Cualitativo
Días inicio Tto.	Número de días entre Dx. y Tto.	Número de días	Continua
Ciclosporina 1 a 12 meses	Niveles de Ciclosporina en ng/mL	ng/mL	Continua
Proteinuria 1 a 24 meses	Niveles de Ciclosporina en ng/mL	mg/mt ² SCT	Continua
Schwartz 1 a 24 meses	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

El presente es un estudio prospectivo, longitudinal, del cual a la fecha se tienen un total de 12 pacientes a quienes se ha dado el siguiente seguimiento: 24 meses (n=5), 18 meses (n=2), 12 meses (n=2), 9 meses (n=1), y con 3 meses (n=2) estos se continuaron a partir de un estudio anterior en el que se había llegado solo hasta el mes 8, 7 pacientes son del sexo masculino y 5 del femenino, con edad promedio de 8.4 ± 2.3 (rango de 3.5 -12.3) y de $6.60 \pm$ años (rango 3.28 – 10.12) al momento del diagnóstico. Tabla 1.

Tabla 1. Situación actual de los pacientes estudiados (n=12)

	Sexo	Edad actual (años)	Edad Dx. (años)	Biopsia inicial	Biopsia control*	Tiempo de seguimiento
1	M	11.2	8.47	3 ^a	2a	24 meses
2	M	6.4	3.55	2 ^a	2b	24 meses
3	F	8.4	5.81	3b	2b	24 meses
4	M	8.3	5.62	2 ^a	2a	24 meses
5	M	9.5	7.63	3b	2a	24 meses
6	F	8.0	6.35	2b		18 meses
7	M	9.0	7.51	2b		18 meses
8	F	6.4	4.94	2 ^a		12 meses
9	F	12.3	10.12	2b	2a	9 meses
10	M	8.1	6.11	2 ^a		12 meses
11	F	10.1	9.78			3 meses
12	M	3.5	3.28	3b		3 meses
	Media	8.4	6.60			4.9 meses
	DE	2.3	2.19			1.5 meses

*la segunda biopsia o biopsia final se realiza hasta finalizar el mes 12.

Tabla 2. Proteinuria de los pacientes estudiados (n=12)

PROTEINURIA (mg/m²SC.								
	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m	Inicio de remisión
1	169.35*	35.3	0.9	0	0	0	0	6 meses
2	684.59 *	5.7	0	0	0	0	0	6 meses
3	91.5*	53.8	0	0	0	12	22	6 meses
4	72.0 *	24.9	2.8	0	0	1.29	0	6 meses
5	114.0*	3.53	0	0	0	0	0	6 meses
6	51.0*	0	3	4.3	0	3.2		3 meses
7	148.0*	0	0	0	0	0		3 meses
8	46.0*	0	0	0	0			3 meses
9	91.0*	5.3	1	0				6 meses
10	154.0*	33	0	0	0			6 meses
11	29.0†	0						2 meses
12	68.0*	10.5						3 mese
X	143.20*	14.66†	0.77‡	0.00‡	0.00‡	2.40‡	4.40†	4.9 meses
DE	176.30	18.78	1.19	0.00	0.00	5.37	9.84	1.5 meses

* Proteinuria nefrótica, †Proteinuria significativa, ‡ negativa

Como se puede observar, en la mayoría de los casos la proteinuria se encontraba en rango nefrótico (n=11), tabla 2 y al realizar la biopsia renal inicial se encontraron estadios del 2a al 3b (n=12) y actualmente los 5 pacientes que ya completaron los 12 meses presentan estadios del 2a al 2b. Tabla 1. Igualmente antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina-prednisona, se tomaron estudios iniciales para confirmar la función renal normal sin alteraciones de tipo metabólica o electrolítica (Tabla 2). Además se corroboró la ausencia de etiologías inmunológicas concomitantes con pruebas de serología de IgG, IgM además de IgA que se cree tiene una participación específica de IgA1 en la patogénesis de la PHS, en tanto que IgA, C3, IgG, IgM y con menos frecuencia también se sabe se depositan en las células endoteliales y mesangiales del riñón por lo que de acuerdo a los valores encontrados (Niveles de IgA 4-5 Años 68(25-154) 6-8 años 90(33-202) 9-10 años 113 (45-236) se encuentran elevados en 6 pacientes, los valores de complementos C3 8-177, C4 10-47 mg/dL dentro de rangos normales.

En la tabla 3 se muestran los resultados de la evaluación bioquímica de los pacientes en estudio. A todos los pacientes se les hicieron los estudios iniciales (n=2), a los 4 meses (n=11), a los 8 meses (n=10) y a los 12 meses (n=10).

Tabla 3. Promedio de los resultados de la evaluación Bioquímica de los pacientes en estudio con seguimiento a 12 meses

Parámetro	Mes 0	Mes 4	Mes 8	Mes 12
Proteinuria (mg/m ² /SCT)	143.20	8.09	0.00	0.00
TFG por Schwartz (ml/min x 1.73 m ²)	120.42	128.63	113.35	111.90
Colesterol (mg/dL)	224.25	192.73	172.8	138.3
Triglicéridos (mg/dL)	127.25	157.45	119.50	127.22
Ac. Úrico (mg/dL)	4.07	5.27	5.41	5.20
Potasio (mEq/L)	4.1	4.43	4.57	4.43
Creatinina (mg/dL)	0.56	0.53	0.60	2.10

Como parte del seguimiento además de la proteinuria (tabla 2 y gráfica 1) donde se observó que a partir de los 3 meses 4 pacientes y a los 6 meses 7 pacientes se encontraban ya dentro de valores aceptables (1 paciente a los 2 meses). También se obtuvieron mensualmente, los niveles de ciclosporina para corroborar de acuerdo a lo proyectado la obtención de los niveles terapéuticos deseados, se encontró un comportamiento que cumple con lo proyectado (80-100 ng/ml), sin embargo a partir del noveno mes que es parte ya de este trabajo se observó una gran variabilidad ya que aunque algunos pacientes alcanzan los esperados, otros están subterapéuticos y otros supraterapéuticos; sin embargo a partir del noveno mes estos niveles disminuyen en promedio aún más. Los datos por detallados se muestran en la tabla 4.

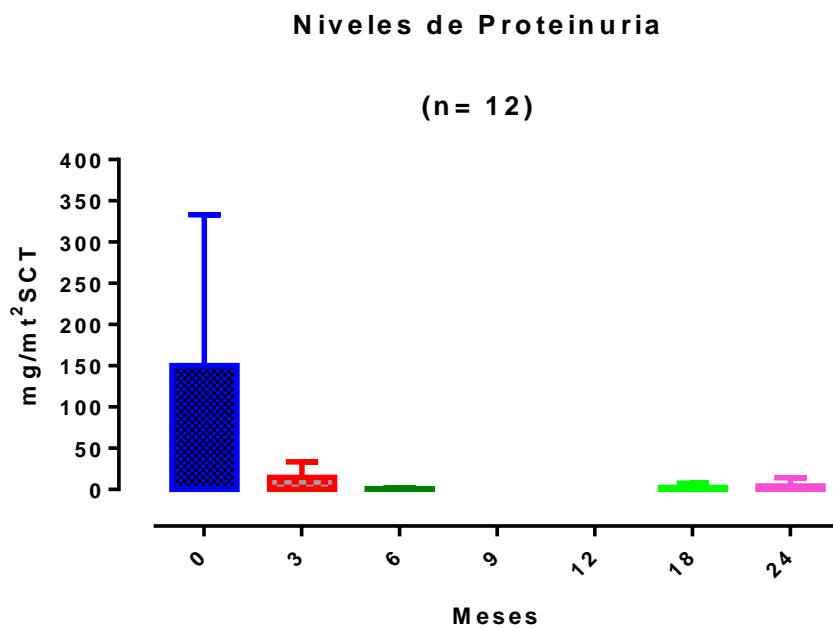
Tabla 4. Concentraciones de Ciclosporina (ng/ml)

Niveles ciclosporina (n=12)								
Pac	mes 1	mes 3	mes 6	mes 8	mes 9	mes 10	mes 11	mes 12
1	194.4	358.7	97.1	114.9	107.9	83	70	55
2	160.2	130	3	26.3	18	26	0	0
3	186	168	0	22.4				
4	174.2	71.4	95	50.6	49.8	49	46.6	65
5	62.7	94.4	87.4	54.9		68	42	39
6	135.7	35.1	96.7	130.2		56		56
7	126	126.7	77.6	61	74.8			70
8	102.2	102.2		314	111	111.7		89
9	103.5		22	15.4	4			
10	139	52	97	139	125		120	
11		40						
12	112.6	62.9						
X	138.39	119.59	62.28	100.70	69.28	56.40	55.72	53.43
DE	41.61	100.42	45.23	91.54	52.17	21.34	43.91	28.12

A los 6 meses de tratamiento se suspende prednisona, para el caso de 2 de las pacientes que habían completado el periodo con remisión completa; sin embargo al continuar el seguimiento de estos pacientes (n=5) como se puede observar en el gráfico 3 existe en una reducción gradual y sostenida de los niveles de proteinuria partir del mes 6 en 4 pacientes

donde los niveles son de 0 (tabla 2). Solo un paciente aún siguió presentando proteinuria significativa al mes 18 y 24 en el doceavo mes (tabla 2) y de quien además desde el 6°.mes presentó valores de concentración de Ciclosporina menores a los programados y a partir del 9º no se tienen reportes de del mismo (tabla 4), en el resto de los pacientes que ya han completado los 24 meses de manera favorable se mantienen “estables” (gráfica 3) con un promedio de TFG de 111.50 ± 10.21 ml/min x 1.73 mt² sin recaída(Gráfica 4).

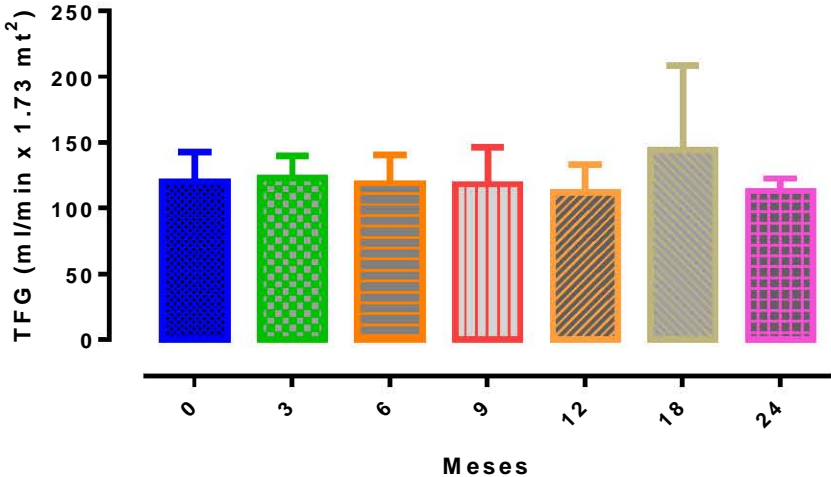
Gráfica 1 Resultados de proteinuria de pacientes con seguimiento de hasta 24 meses



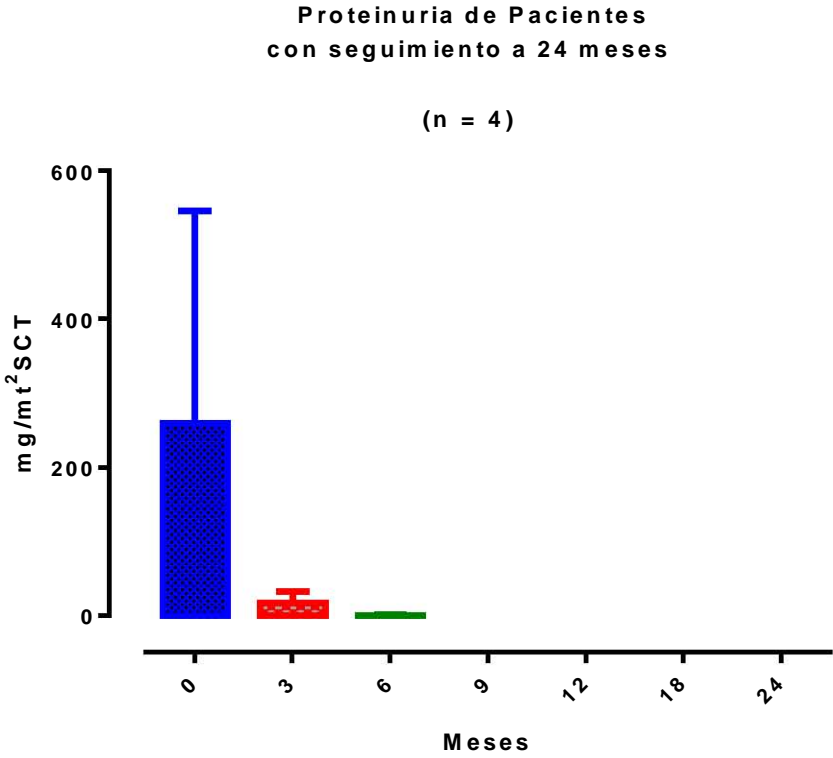
Grafica 2 Resultados TFG de pacientes con seguimiento de hasta 24 meses

**TASA DE FILTRACION GLOMERULAR (TFG)
CALCULADA POR FORMULA DE SCHWARTZ**

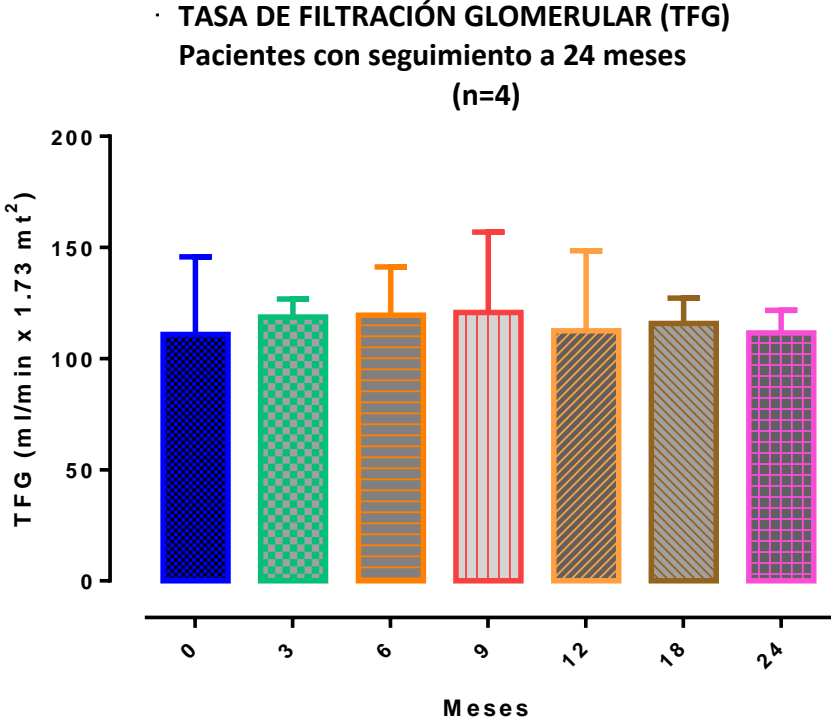
(n = 12)



Grafica 3 Resultados de proteinuria de los pacientes que terminaron seguimiento hasta 24 meses

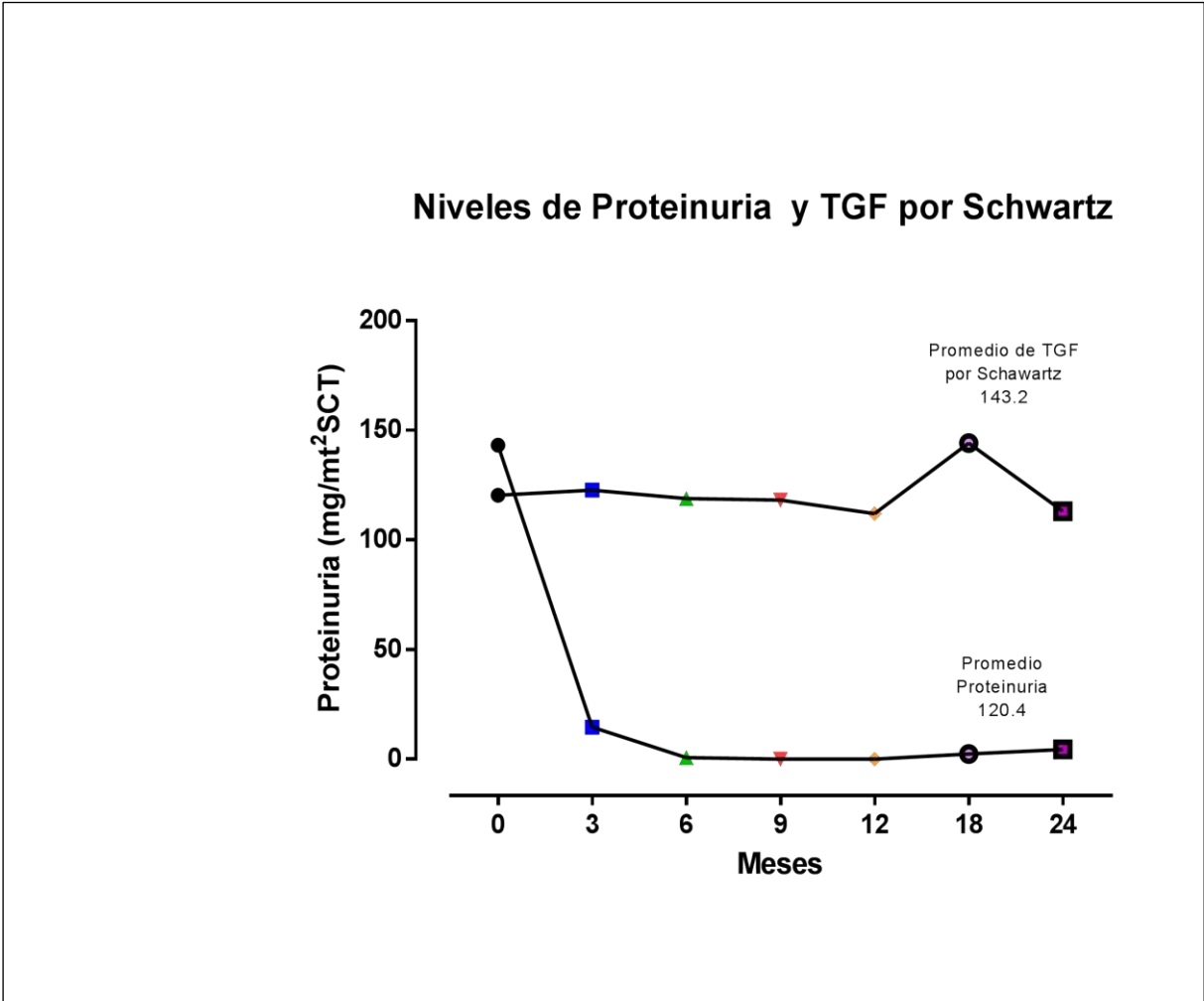


Grafica 4 Resultados de proteinuria de pacientes con seguimiento de hasta 24 meses



En la gráfica 5 se puede ver la evolución de los niveles de proteinuria y TGF por Schwartz de los 4 pacientes que han concluido el seguimiento

Grafica 5 Resultados de proteinuria de pacientes con seguimiento de hasta 24 meses



En la gráfica se encuentra anotado los promedios tanto de niveles de proteinuria como de TGF al inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se obtuvo una muestra de 12 pacientes, no se logró llegar a la meta de 20 pacientes como se había planteado, sin embargo los resultados preliminares son alentadores considerando 10 pacientes que terminaron su seguimiento a 12 meses de tratamiento con Ciclosporina A. De esta muestra, 7 pacientes pertenecen al sexo masculino (58%) y 5 (42%) al sexo femenino; coincidiendo con lo reportado en la literatura corroborándose que la PHS es más frecuente diagnosticada en el sexo masculino que en el femenino ^{21, 22, 27,28}.

Las edades de nuestros pacientes estuvieron 6.60 DE 2.19 al momento del diagnóstico, edad promedio referida en los estudios reportados en donde el pico de incidencia máximo promedio fue entre 4 y 6 años ²¹. En todos los casos se cumplen con todos los criterios de inclusión de los cuales los más importantes eran corroborar la proteinuria significativa mayor de 8 semanas, o nefrótico al momento del diagnóstico, función renal conservada y realización de biopsia renal previa al inicio de tratamiento.

La lesión histológica predominante en estos casos fue la de tipo II, al momento se han realizado 11 biopsia iniciales reportándose la presencia de proliferación mesangial sin presencia de semilunas en 7 pacientes (64%) y hallazgo de semilunas en menos del 50% de los glomérulos en 4 pacientes (36%) . 6 pacientes de los 11 que tienen biopsia inicial a este momento ya completaron su seguimiento y se les realizo Biopsia renal de control comparándose con la biopsia inicial donde se evidencia que hubo mejoría histológica en 4 pacientes (66%), sin cambios en 1 paciente (17%) y progresión en 1 paciente (17%).

La proteinuria nefrótica fue un parámetro de vigilancia y seguimiento de estos pacientes, presentándose en algunos casos remisión de la misma a partir del segundo mes de manejo presentándose remisión en todos los pacientes a los 6 meses de iniciado el manejo. Sin embargo de acuerdo a los reportados por Park y colaboradores ¹⁸ fue más tardado el tiempo de respuesta ya que en este estudio se obtuvo a los 1.8meses, en el estudio de Jauhola y colaboradores ¹⁹ la remisión reportada fue a los 3 meses.

Por otro lado llama la atención que en la mayoría de los casos se encontraron niveles de ciclosporina por debajo de lo esperado según el protocolo pero a pesar de estos niveles se encuentra que los pacientes seguían con mejoría clínica y sin incremento de rango de proteinuria. Solo un paciente presento recaída respecto al rango de proteinuria pero debido al mal apego a la ingesta de ciclosporina A. 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.

Se evidencio mejoría de la proteinuria al concluir los 12 meses de tratamiento a los 18 y 24 meses con preservación de la función renal, un paciente presenta proteinuria en rango significativo durante su evolución posterior a culminar el tratamiento con ciclosporina.

Dentro de los principales efectos adversos por la ciclosporina encontrados fueron; dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y solo en 1 discreta elevación de creatinina lo que requirió de la disminución de ciclosporina A con normalización de la creatinina posterior a su descenso; en ninguno de los casos hasta el momento hubo 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 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 así como una remisión histológica o nula progresión. Aun se requiere mayor tiempo de seguimiento para valorar recaída de la enfermedad o progresión de la enfermedad renal.

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

No se podrá realizar en todos los hospitales ya que no se cuenta en muchos centros hospitalarios con servicio de nefrología pediátrica o personas capacitadas para realizar la biopsia renal.

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 esterooids alter the progression pf 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, Macooie 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-Harmainen 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, Golfopoulou 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.
62. Giordano S, Rizzi M, Alberto Bettinelli, Giacomo S, Ferrarini A, Bianchetti M. Ureteral or vesical involvement in Henoch-Schönlein syndrome: a systematic review of literature. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 235- 239.
63. Trnka P. Henoch - Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2013; 49: 995- 1003.
64. Sheng-Hua W, Pei-Yuan L, Xiao-Qing C, Pei-Ling Y, Ling D. Add-on therapy with montelukast in treatment of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics International* 2014; 56: 315- 322.

65. Lee J, Clayton F, Shihab F, Goldfarb- Rummyantzey. Successful Treatment of Recurrent Henoch- Schölein Purpura in a Renal allograft with Plasmapheresis. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 228 - 231.
66. JinDan A, Qiang L, HongTao Z, Yong C, Bin Y, Zhihong M. A study on the association between CIGALT1 polymorphisms and the risk of Henoch- Schölein purpura in a Chinese population. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2539 - 2542.
67. Wei G, Hai-lian W, Ruo-peng S. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch- Schölein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 213- 218.
68. Martin Pohl, Henoch-Schölein purpura nephritis, *Pediatr Nephrol* 2014

ANEXOS

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y PREDNISONA DE LA NEFRITIS DE LA PURPURA DE HENOCH 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.

Recibirá 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

Celular: 04455 36473330.

Dr. Saúl Valverde Rosas

Departamento de Nefrología Ext. 2118, Celular: 044 55 14513310