



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“REPORTE PRELIMINAR - CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE
LA NEFROPATÍA POR IgA Y NEFRITIS POR PÚRPURA DE HENOCH-
SCHÖNLEIN”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. ALEXANDRA NATALI PALACIOS LEGARDA

Tutor

DRA. ANA CECILIA NAVARRO RAMÍREZ

Co-tutor

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE

Investigadores asociados

DR. CELSO CORCUERA DELGADO

DRA. AURORA BOJÓRQUEZ OCHOA





Universidad Nacional
Autónoma de México



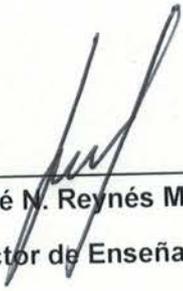
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

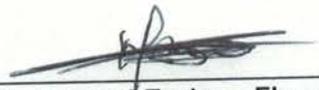
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**“REPORTE PRELIMINAR - CORRELACIÓN CLÍNICO- PATOLÓGICA
DE LA NEFROPATÍA POR IGA Y NEFRITIS POR PÚRPURA DE
HENOCH-SCHÖNLEIN”**



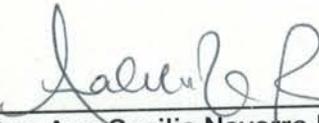
Dr. José N. Reynés Manzur
Director de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Silvestre García de la Puente
Profesor Titular del Curso de Nefrología Pediátrica



Dra. Ana Cecilia Navarro Ramírez
Tutor de Tesis

Gracias...

A Dios, por ser mi luz y mi pilar, por darme la oportunidad de estar en este camino que tanto aprendizaje me ha brindado.

A mi familia, por ser la parte más importante de mi vida y mi apoyo incondicional. Por ser un ejemplo de vida, dedicación y amor. ¡Dios les pague!

A mis tutores, Dra. Ceci y Dr. García, por el apoyo y la confianza, por ser mis maestros e inspiración en estos dos años; con quienes sé que contaré en adelante.

A mi patólogo asociado, Dr Celso, por brindarme con entusiasmo tanto aprendizaje en su complicado mundo de la nefropato.

A mi jefa y adscritas del servicio, por toda la dedicación y paciencia para enseñarnos, tanto en Nefrología como en la vida.

Al Instituto Nacional de Pediatría, por inculcarnos el amor y la entrega a los niños, que más que formar subespecialistas, nos forman como personas que ayudan a otras mientras hacemos lo que más nos apasiona.

A mis riñoncitas, Auro, Ana y Caro, por ser el mejor equipo, por ser hombro en donde descansar y el oído para chismear, gracias ñañitas por hacer sentir en casa a esta cuencana llena de sueños.

A mis amigos, por siempre estar, por compartir el amor a los niños (como pediatras, psicólogo o maestra) y acompañarme a seguir cumpliendo metas, por ser mi Ecuador en CdMx.

A mi oso, Javi, por siempre animarme a dar el siguiente paso, por ser mi cable a tierra, por ser mi compañero de vida y aventuras.

Gracias por la experiencia, gracias por cada momento, gracias por cada lágrima, gracias por cada sonrisa. ¡¡GRACIAS A NUESTROS NIÑOS, GRACIAS PEDIATRÍA, GRACIAS AMADA NEFROLOGÍA!!

TÍTULO:

REPORTE PRELIMINAR - CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LA
NEFROPATÍA POR IGA Y NEFRITIS POR PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

AUTOR: ALEXANDRA NATALI PALACIOS LEGARDA
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TUTOR: ANA CECILIA NAVARRO RAMÍREZ
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CO-TUTOR: SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
DEPARTAMENTO DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESUMEN

Antecedentes. La nefropatía por IgA (NIgA) es la glomerulonefritis crónica más común en la infancia, y la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más común diagnosticada en niños y su nefritis es la manifestación crónica más frecuente. Clínicamente, la NIgA se caracteriza por hematuria macroscópica intermitente asociada a infecciones respiratorias, o hematuria microscópica que pueden estar acompañadas de proteinuria; la PSH generalmente debuta con signos y síntomas extrarrenales, en ocasiones acompañados de hematuria y proteinuria. Ambas entidades pueden desarrollar enfermedad renal severa. Ambas patologías comparten características patogénicas similares dadas por la aparición de IgA1 pobremente O-galactosilado, mismo que actúa como sustrato para la formación de complejos inmunes, que se depositan predominantemente a nivel mesangial, que a su vez activan procesos inflamatorios que conducen a lesión glomerular y cicatrización túbulo intersticial. El diagnóstico definitivo de la nefropatía es por biopsia renal. En la práctica clínica, las clasificaciones convencionalmente utilizadas son: The International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC), que se ha utilizado para nefritis por PSH, Clasificación de Oxford (CO) para la nefropatía por IgA, y la clasificación semicuantitativa (SQC), que buscan establecer marcadores que permitan determinar un pronóstico individual de cada paciente y una guía de tratamiento.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y analítico en los pacientes con diagnóstico de nefropatía por IgA y Nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, de 1990-2020. Se incluyeron a todos los pacientes que contaron con expediente clínico activo con el diagnóstico descrito más biopsia renal para su análisis por un nefropatólogo cegado a la información clínica, se excluyeron a quienes ya no contaban con registro de expediente clínico. En este reporte se describen las características clínicas de ambas patologías, y ya que no ha sido posible la revaloración de la totalidad de biopsias renales, se realizará la correlación clínico-patológica en una próxima revisión.

Resultados. Se incluyeron 30 pacientes, 16 de ellos con diagnóstico de Nefritis por PHS (NPHS) y 14 con NIgA, con edades comprendidas entre 3-14 años y 2-15 años, respectivamente. Se encontró dentro de los hallazgos bioquímicos al diagnóstico complemento y ASLO normal, Con IgA elevada en 3 pacientes, que nos dio para la asociación sindrómica 2 pacientes sin alteraciones, en su mayoría (14) alteraciones menores, el síndrome nefrótico fue exclusivo de NPHS, los demás con distribución menor y similar. Al seguimiento, se evidenció que 2 pacientes desarrollaron enfermedad renal crónica terminal requiriendo terapia de sustitución renal, 11 niños persistieron con alteraciones menores y 10 en remisión de la enfermedad. Se evaluó el tratamiento recibido siendo el 50% entre esteroide con IECA/ARAI, o éste asociado a AZA/MIC.

Conclusiones. Una vez evaluadas las características de los pacientes con NPHS y NIgA, podemos establecer que son coincidentes con las descritas en la literatura con proteinuria y hematuria dados por la glomerulonefritis, que mejoran significativamente a remisión o disminución de los datos de lesión renal con el tratamiento prescrito, que en su mayoría se basó en esteroide más un nefroprotector o asociado a un segundo inmunosupresor. Así también, es necesario completar el estudio con la valoración de las biopsias renales para realizar su correlación clínico-patológica.

ÍNDICE

Resumen	5
1. Pregunta de investigación	7
2. Antecedentes y marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	16
4. Justificación	16
5. Objetivos	17
1. Objetivo general	
2. Objetivo primarios	
3. Objetivos secundarios	
6. Hipótesis	17
7. Material y métodos	18
1. Diseño del estudio	
2. Población objetivo	
3. Población Elegible	
4. Criterios de Selección	
5. Definición de variables	
6. Descripción y tamaño de la muestra	
7. Plan de análisis estadístico	
8. Procedimientos de recolección de información	
8. Aspectos éticos	27
9. Financiamiento	27
10. Factibilidad	27
1. Recursos humanos	
2. Recursos materiales	
11. Resultados	27
12. Limitantes	34
13. Discusión	35
14. Conclusiones	37
15. Bibliografía	38
16. Anexos	42
Anexo 1. Cronograma de actividades	
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	
Anexo 3. Clasificaciones histológicas	

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿CUÁL ES LA CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA CON LOS DATOS INICIALES Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA POR IgA Y NEFRITIS POR PÚRPURA DE HENOCCH-SCHÖNLEIN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis crónica más común en la infancia, y la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más común diagnosticada en niños y su nefritis, la manifestación crónica más frecuente.¹⁻² Debido a que comparten características patogénicas, es considerada como parte del mismo espectro clínico.³

Definiciones

La nefropatía por IgA (NIgA) es una glomerulonefritis proliferativa mesangial caracterizada por depósitos mesangiales difusos de IgA.⁴ Se describió por primera vez en 1968 por Berger y Hinglais,⁵ que informó la presencia de depósitos de IgA en la región mesangial de los glomérulos de niños y adultos jóvenes que estaban experimentando hematuria macroscópica durante las infecciones respiratorias superiores,⁶ siendo una de las formas más comunes de glomerulonefritis, si no la más común, especialmente en los países desarrollados con una baja prevalencia de enfermedades infecciosas.⁷

La NIgA es única entre las enfermedades glomerulares, porque se define por la presencia de un *inmuno reactivo* en lugar de por cualquier otra característica morfológica en la biopsia renal, y los cambios de microscopía de luz son variables. El término de hematuria benigna recurrente se usó previamente para la NIgA, pero ahora se sabe que es una causa importante de enfermedad renal en etapa terminal. Es probable que NIgA no sea una entidad única sino más bien una respuesta común a varios mecanismos lesivos.⁴

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis de pequeños vasos que afecta la piel, las articulaciones, el intestino y los riñones, con expresión clínica variable.⁸ Se define por la depósitos tisulares de IgA, de hecho, las características histológicas renales de la nefritis de Henoch-Schönlein son indistinguibles de las de la NIgA.⁴ Heberden, fue el primero en reportar a principios de 1800, la observación de un niño que presenta hemorragias petequiales en miembros inferiores, articulaciones y dolor abdominal, heces con sangre y hematuria macroscópica.⁹ El síndrome recibió su nombre de la descripción de Schönlein de la entidad clínica caracterizada por púrpura y dolor de articulaciones¹⁰ y por Henoch por la frecuente asociación de síntomas gastrointestinales y afectación renal.¹¹ La nefritis por PHS se diferencia de la NIgA por las manifestaciones extrarrenales.

Epidemiología

La nefropatía por IgA es el patrón más prevalente de enfermedad glomerular en la mayoría de los países donde la biopsia renal se usa ampliamente como herramienta diagnóstica. Su frecuencia estimada es de al menos 2.5 casos por año por 100,000 adultos.¹² Pocos estudios han determinado la incidencia basada en la población de NIgA y vasculitis por PSH en niños y adolescentes.¹³

Aún se desconoce por qué el 30-60% de los sujetos con NIgA pediátrica nunca experimentará ninguna disminución en la TFG durante una vida larga y saludable,

mientras que alrededor del 10% de ellos progresa a etapas de ERC grave dentro de los 10 años posteriores a la biopsia renal diagnóstica y el 20-30% después de 20 años.¹⁴ La afectación renal de la vasculitis por IgA ocurre en el 20-80% de los niños y puede presentarse con hematuria microscópica (y/o macroscópica) aislada con o sin proteinuria, nefrítica y/o síndrome nefrótico. En general, el pronóstico es excelente para los niños con presentación leve.¹⁵ El objetivo clave para el diagnóstico y el seguimiento continuo de la enfermedad de la vasculitis por IgA es la detección temprana de afectación renal, específicamente nefritis. La inflamación persistente renal, si no se diagnostica, puede progresar a daño renal permanente y cicatrización.¹⁶ Sin embargo, los signos de la nefritis por PHS generalmente se limita a anomalías en la orina, sin síntomas clínicos en niños normotensos con función renal normal y la nefritis puede recuperarse sin tratamiento. De hecho, el riesgo a largo plazo de insuficiencia renal en pacientes con anomalías menores en la orina es bajo (por ejemplo, 1,6%),¹⁷ pero aumenta considerablemente en los niños con síndrome nefrótico y / o nefrítico (por ejemplo, hasta 19,5%).¹⁷ Aunque los niños con afectación renal leve tienen riesgo de complicaciones graves a largo plazo, el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica está entre el 5% y el 20% de los niños, siendo > 50% en glomerulonefritis rápidamente progresiva.¹⁸

Desinor y colaboradores estudiaron 101 pacientes con diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein,¹⁹ en el Instituto Nacional de Pediatría de 1979 a 1988, 49 pacientes (44.1%) presentaron algún grado de nefropatía que varió desde las formas leves con hematuria, con o sin proteinuria, hasta las formas más graves con insuficiencia renal, 8 paciente evolucionaron a Insuficiencia Renal Terminal. Se realizaron 14 biopsias renales en 11 pacientes, los cambios glomerulares fueron estratificados de acuerdo a la clasificación propuesta por el estudio internacional de la enfermedad renal en niños (ISKDC) que se usaba en ese tiempo²⁰ y que consistía en 7 grados:

I. Cambios glomerulares mínimos.

II. Proliferación mesangial. a) en algunos glomérulos. b) en todos los glomérulos.

III. Medias lunas y/o lesiones segmentarias (esclerosis, trombosis, necrosis) en menos del 50% de los glomérulos con a) cambios glomerulares mínimos. b) proliferación mesangial difusa.

IV. Mismo que III pero con medias lunas y lesiones segmentarias entre 50 y 75% de los glomérulos.

V. Mismo que IV pero con medias lunas y lesiones segmentarias en más del 75% de los glomérulos.

VI. Cambios membranoproliferativos en los glomérulos.

VII. Glomeruloesclerosis avanzada con atrofia tubular y fibrosis intersticial severa.

Clínicamente, los pacientes que tenían anormalidades urinarias aisladas o síndrome nefrótico pero sin insuficiencia renal, tuvieron una evolución favorable, en cambio los pacientes con 2 o más síndromes evolucionaron a insuficiencia renal. Histológicamente, 3 pacientes con grado II, tuvieron buena evolución, 5 de 7 pacientes con grado III, evolucionaron a insuficiencia renal y uno con grado V evolucionó también a insuficiencia renal.

Estudios pediátricos norteamericanos y europeos de NIgA encontraron un predominio de hombres a mujeres de aproximadamente dos a uno.^{21, 22} Sin embargo, los datos japoneses que incluyen los programas de cribado no encontraron predominio de género.²³ Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual con PHS, pero para NPHS parece haber un ligero predominio masculino de aproximadamente 1,5 a 1,1.¹⁸

Etiología

Aunque los episodios infecciosos preceden a la PHS hasta en el 50% de los casos y generalmente precipitan episodios de macro hematuria en pacientes jóvenes con NIgA, ninguna evidencia indica un papel para ningún antígeno específico.⁴ La asociación clínica de hematuria visible con infección del tracto respiratorio superior en la NIgA indica que la mucosa puede ser un sitio de entrada para antígenos extraños. Ha habido informes ocasionales de NIgA en asociación con infección microbiana, bacteriana (por ejemplo, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*) y viral (por ejemplo, citomegalovirus, adenovirus, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr). Una forma grave de NIgA, que puede ser la formación de medias lunas, que se ha informado en asociación con infección estafilocócica grave.⁴ Sin embargo, ningún organismo ha sido consistentemente implicado por la búsqueda de antígeno microbiano en depósitos glomerulares en casos típicos de NIgA.⁴ Además, existe evidencia de una hiperreactividad de la mucosa a una variedad de antígenos alimentarios en pacientes con NIgA1.²⁴ La IgA mesangial puede representar un respuesta inmune a una variedad de antígenos extraños. Otra característica común de esta respuesta inmune es que la IgA depositada está infragalactosilada y que la aparición de este tipo de IgA en la circulación puede provocar una respuesta autoinmune IgA e IgG.^{25,26} La recurrencia regular de la NIgA y la nefritis por PHS después del trasplante implica fuertemente una anomalía en la IgA del sistema inmunitario del huésped.⁴

Patogénesis

Se ha propuesto la hipótesis de los impactos múltiples para explicar la patogenia de la NIgA y de la HSPN.^{27, 28} El inicio o primer impacto es la presencia en el suero de IgA1 deficiente en galactosa (o sub glicosilada) en la que en algunas de las cadenas laterales de carbohidratos (O-glicanos) en la región de bisagra terminan en N-acetilgalactosamina (GalNAc) o GalNAc sialilada, en lugar de galactosa. IgA1 difiere de IgA2 y las otras inmunoglobulinas porque tiene una región de bisagra que contiene Glicanos ligados a O compuestos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) ligada a la galactosa.²⁹ La unión de la galactosa requiere β 1,3 galactosiltransferasa. La IgA1 deficiente de galactosa, se puede detectar en muestras de suero de pacientes con NIgA y NPHS por una mayor afinidad por unirse a varias lectinas como *Helix aspersa* que son específicas para la terminal GalNAc.³⁰ El segundo impacto implica la generación de anticuerpos antiglicanos que reconocen el residuo terminal de GalNAc en la IgA1 deficiente de galactosa. Estos anticuerpos pueden ser IgG o IgA.³⁰ Esto apunta a que la NIgA es un trastorno autoinmune.³¹ El tercer impacto consiste en la formación de inmunocomplejos circulantes nefritogénicos que contienen IgA1 deficiente en galactosa y anticuerpo antiglicano.³¹ Estos complejos luego depositan en el mesangio glomerular en virtud de la disminución del aclaramiento de la circulación, aumento de la afinidad por la unión a estructuras mesangiales, o ambas.^{31,32} El cuarto impacto incorpora todas las vías de lesión glomerular después de la deposición de los complejos nefritogénicos en el mesangio y activación de las células mesangiales.

Algunos de estos mecanismos incluyen la secreción de componentes de la matriz extracelular, la inducción de óxido nítrico sintasa, y la liberación de diversos mediadores de la lesión renal, tales como angiotensina II, proinflamatoria y profibrótica, citocinas, y factores de crecimiento.³³ La mayoría, si no todos, de estos los mecanismos de lesión no son específicos de la NIgA.³¹

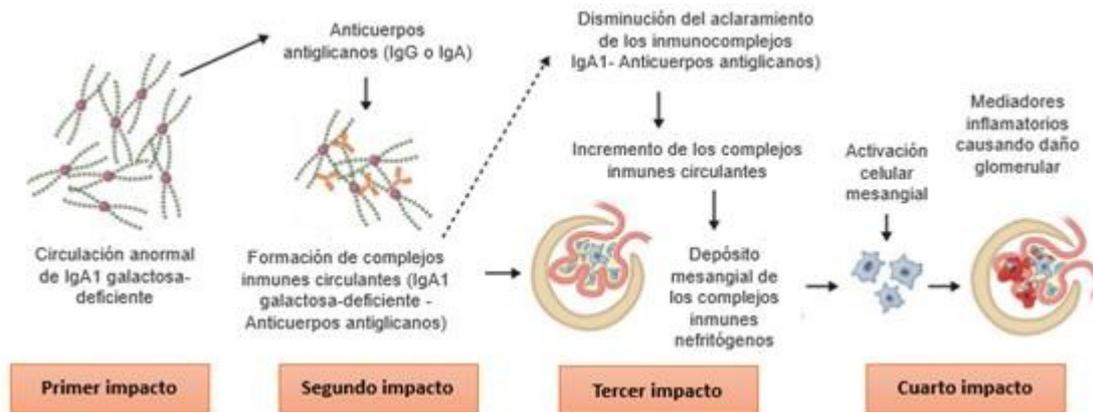


Figura. 1 Representación esquemática de la patogénesis de impactos múltiples de la nefropatía por inmunoglobulina A.³

Manifestaciones clínicas

En los Estados Unidos, el 75% de los niños y adolescentes con NIgA se presenta con hematuria macroscópica.³⁴ Los episodios ocurren típicamente durante una infección de tracto respiratorio superior, con hematuria macroscópica que desaparece después de un período de 2 a 4 días. Los niños también pueden presentar hematuria microscópica con o sin proteinuria o, más raramente, proteinuria aislada. La hematuria macroscópica generalmente no es visto antes de los 3 años.³⁵ Aproximadamente el 10% de los niños que se presentan con hematuria macroscópica tienen una lesión renal aguda, pero menos del 5% tiene insuficiencia renal crónica en el momento del diagnóstico.³⁶ Aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos son hipertensos al momento de la presentación.³⁷ Sin embargo, la hipertensión severa en niños que presentan una función renal normal es raro. Como resultado de los programas escolares de detección, la mayoría de los casos en Japón se detectan con hematuria microscópica asintomática, proteinuria o ambas.³⁸

La liga europea contra el reumatismo (EULAR), Organización Internacional de Ensayos en Reumatología pediátrica (PRINTO) y Sociedad Europea de Reumatología pediátrica (PRES) (EULAR / PRINTO / PRES) definieron los criterios para el diagnóstico de PHS.³⁹ Aunque la enfermedad suele ser autolimitada y el pronóstico es en gran parte bueno,⁴⁰ la afectación renal puede avanzar y causar daño permanente de órganos en la forma de nefritis severa,⁴¹ haciendo que la afectación renal de la enfermedad, sea el principal factor pronóstico.⁴² Por lo tanto, es imperativo que todos los pacientes con PHS se realicen un análisis de orina cada dos semanas durante al menos 2 meses desde el inicio, ya que aproximadamente el 25% de los niños con NPHS tendrán hematuria macroscópica.⁴² Entre el 10% al 20% de los pacientes pediátricos con NPHS desarrollará síndrome nefrótico.⁴²

Patología

Los hallazgos histopatológicos renales en la nefritis de NIgA y PHS pueden ser indistinguibles.⁴

Microscopía de luz

Los cambios en la microscopía óptica son notablemente variables y no se correlacionan topográficamente con los depósitos de IgA.³¹ Puede haber casi arquitectura glomerular

normal, hiper celularidad mesangial que puede ser difusa o focal, o en casos raros, GN necrosante focal segmentaria con proliferación extracapilar.⁴³ Los casos típicos son caracterizados por un aumento de las células mesangiales y la matriz mesangial con asas capilares de apariencia normal, aunque puede ocurrir hiper celularidad endocapilar. La esclerosis glomerular focal segmentaria o global indica que la enfermedad ha estado en curso durante algún tiempo.⁴⁴ Además de los cambios glomerulares, los vasos arteriales preglomerulares a menudo presentan hialinosis de la pared y fibrosis subintimal incluso en pacientes con hipertensión arterial leve.³¹ En la enfermedad de larga duración, la inflamación tubulointersticial conduce a fibrosis intersticial y atrofia tubular en un patrón no diferente de otra enfermedad glomerular progresiva.⁴⁵ En ocasiones, la NIgA y el síndrome nefrótico de cambios mínimos coinciden, en cuyo caso la microscopía óptica es normal, pero no presenta depósitos mesangiales de IgA.³¹ La morfología es valiosa para predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad de progresión lenta.

En la lesión renal aguda (LRA) se observan dos patrones distintos de lesión. Puede que haya oclusión tubular por glóbulos rojos con lesión epitelial tubular aguda en la LRA asociada con hematuria macroscópica. Alternativamente, la lesión glomerular puede ser la causa de LRA, con necrosis glomerulonefrítica y formación de medialunas celulares. Estas medialunas de la NIgA creciente pueden desarrollarse sobre un fondo histológico de enfermedad renal crónica establecida lesión causada por NIgA o puede ser la primera presentación de NIgA. Se pueden observar pequeñas cantidades de semilunas en pacientes hipertensos, con función renal estable y sin otra evidencia patológica de inflamación glomerular grave.³¹

Clasificación histopatológica

Debido a que la glomerulonefritis es la principal causa de mortalidad y morbilidad entre los niños que padecen NPHS, el pronóstico de la enfermedad se basa en gran medida en la afectación renal de IgAV / PHS.²⁵ Una biopsia de riñón es obligatorio para el diagnóstico de NPHS y NIgA. Sin embargo, su valor como predictor del resultado depende de muchas variables, principalmente de la clasificación utilizada. Actualmente disponemos de diferentes clasificaciones histológicas, utilizados en la práctica clínica y estudios de investigación.⁴³

El estudio internacional de la enfermedad renal en niños (ISKDC) ^{44,45} sigue siendo la más frecuente utilizado para el análisis histológico de los hallazgos de la biopsia renal en NPHS⁴⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) para nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein

Grado	Descripción
Grado I	Alteraciones mínimas
Grado II	Proliferación mesangial
Grado III	Proliferación o esclerosis con < 50% medialunas (a) focal o (b) difusa
Grado IV	Proliferación mesangial o esclerosis con 50 a 75%, semilunas (a) focales o (b) difusas

Grado V	Proliferación mesangial o esclerosis con > 75% de semilunas (a) focales o (b) difusas
Grado VI	Parecido a la glomerulonefritis membranoproliferativa

Los cambios morfológicos básicos subyacentes en gran parte de esta clasificación son medias lunas. Estas lesiones, cuyo mecanismo patogénico del desarrollo aún no se ha dilucidado, se asocian con destrucción de la pared capilar debido a la necrosis fibrinoide, que es vinculado con la proliferación endocapilar y la infiltración de células inflamatorias, incluidos macrófagos y neutrófilos.⁴⁷ Según la clasificación ISKDC, las biopsias renales pueden clasificarse en uno de los seis grados histológicos. Los primeros cinco grados de lesiones histológicas se basan en la presencia y número de medialunas. El grado VI representa glomerulonefritis membranoproliferativa, caracterizada por cambios en los elementos mesangiales y membrana basal. Las medialunas parecían un pronóstico prometedor de acuerdo con estudios anteriores, pero en publicaciones posteriores la correlación entre medialunas y evolución no ha sido confirmado.⁴⁸ Es decir, los estudios han demostrado que incluso los pacientes con lesiones histológicas de bajo grado, en ausencia de semilunas, puede desarrollar enfermedad renal crónica terminal y que los pacientes con estadios histológicos superiores pueden experimentar la curación espontánea de las lesiones.⁴⁸

Desafortunadamente, este sistema de calificación, basado en su mayoría sobre el estado de los glomérulos, solo refleja la inflamación activa, al mismo tiempo descuidando los cambios vasculares y tubulointersticiales.⁴⁷

Posteriormente se demostró que la proporción de glomérulos escleróticos y fibrosis intersticial se correlaciona mejor con el resultado a largo plazo, lo que lleva a la idea de que la clasificación Oxford, utilizada en la nefropatía por IgA, que se podría utilizar en predecir la progresión de la enfermedad renal en NPHS.^{49,50} Este sistema de puntuación publicado en 2009 incluía inicialmente cuatro características morfológicas: hiper celularidad mesangial (M), proliferación endocapilar (E), glomeruloesclerosis / adhesión segmentaria (S) y atrofia tubular / fibrosis intersticial (T).^{45,51} Estos cuatro parámetros formaron la puntuación MEST.

Las medias lunas no se incluyeron en la primera versión de la clasificación. El grupo de trabajo ha hecho recomendaciones para cambios en la clasificación de Oxford en 2016 y ha propuesto la adición de una C (puntuación creciente) a MEST, como así como revisar la puntuación S, considerando la presencia o ausencia de características podocitopáticas (hipertrofia de podocitos / lesiones de punta). La clasificación de Oxford revisada incluye la puntuación MEST-C⁵² (Tabla 2). Sin embargo, el grupo de trabajo no recomienda el uso de la puntuación MEST-C en NPHS, ya que los casos de pacientes con esta condición no fueron incluidos en la cohorte de validación.

Variable histológica	Descripción
Hiper celularidad mesangial	M0: <50% de glomérulos mostrando hiper celularidad mesangial M1: > 50% de glomérulos mostrando hiper celularidad mesangial

Proliferación endocapilar	E0: ausente E1: presente
Glomeruloesclerosis segmentaria / adhesión	S0: ausente S1: presencia de hipertrofia podocitaria / lesiones en punta en biopsias con S1
Atrofia Tubular o Fibrosis intersticial	T0: ≤ 25% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial T1: 26-50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial T2: 50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial
Semilunas celulares / fibrocelulares	C0: ausente C1: presente en al menos un glomérulo C2: presente en > 25% de los glomérulos

La última clasificación, desarrollada por Koskela, et al, en 2017, es la clasificación semicuantitativa modificada (SQC), la cual tiene en cuenta 14 variables, que evalúa tanto los componentes de actividad como de cronicidad lo que lo convierte en el más preciso y prometedor hasta ahora.⁵³ Esta clasificación fue evaluada comparativamente con la ISKDC en una cohorte nacional de NPHS pediátrica, que aunque la investigación mostró resultados prometedores, según los cuales las variables de SQC (la puntuación total de la biopsia y el índice de actividad) son mejores y más sensible que las calificaciones del ISKDC en la predicción de resultado del paciente en NPHS, se necesita un estudio de mayor número de pacientes para validarla adecuadamente.⁵³ Los hallazgos glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares son puntuados y un puntaje máximo se define como la puntuación de la biopsia total. El sistema de puntuación también incluye índice de actividad, índice de cronicidad, proliferación mesangial focal o difusa. (Tabla 3)⁵³

Tabla 3. Clasificación semicuantitativa modificada		
Variable histológica	Descripción	Puntuación
Cambios glomerulares		
Lobulación	Actividad	0-1 ^a
Proliferación mesangial	Actividad	0-1 ^a
Semilunas		
Celular	Actividad	0-3 ^b
Fibrosa	Cronicidad	0-3 ^b
Adhesiones	Cronicidad	0-3 ^b
Trombosis fibrinosa	Actividad	0-3 ^b
Esclerosis global	Cronicidad	0-3 ^b

Esclerosis segmentaria	Cronicidad	0-2 ^c
Cambios tubulares		
Adelgazamiento de la membrana basal	Cronicidad	0-1 ^a
Atrofia completa	Cronicidad	0-1 ^a
Dilatación tubular	Actividad	0-1 ^a
Cambios intersticiales		
Fibrosis	Cronicidad	0-1 ^a
Inflamación o inflamación periglomerular	Cronicidad	0-1 ^a
Cambios capilares		
Arteriosclerosis o inflamación arterial	Cronicidad	0-1 ^a
Proliferación mesangial focal o difusa		0-1 ^a

^a0: ausente; 1: presente

^b0: 0% de glomérulos afectados; 1: 1-5% de glomérulos afectados; 2: 6-10% de glomérulos afectados; 3: >10% de glomérulos afectados

^c0: 0% de glomérulos afectados; 1: 1-5% de glomérulos afectados; 2: >5% de glomérulos afectados

Inmunofluorescencia

La IgA mesangial difusa es el sello distintivo de la NlgA. El C3 se deposita conjuntamente hasta en un 90% de los casos, que se supone confiere una nefrotoxicidad particular al material inmune que contiene IgA1 y su ausencia generalmente se asocia a daño renal leve. IgG en 40% e IgM en el 40% de los casos también pueden encontrarse en la misma distribución. La IgA puede también depositarse a lo largo de asas capilares, un patrón más común en NPHS; en la NlgA se asocia a un peor pronóstico. Estudios recientes han informado la presencia de depósitos de C4d a nivel glomerular, que podría estar asociado con la progresión e incluso predecir un curso desfavorable en una etapa temprana de la NlgA, sin embargo, el mecanismo que conduce a la producción y depósitos de C4d no está completamente claro.⁵⁴

La desaparición de depósitos de IgA después de haberse documentado una remisión clínica prolongada es posible, tanto en niños como adultos.⁵⁵

Microscopía electrónica

Los depósitos electrodensos corresponden a la IgA mesangial o del ovillo capilar. Normalmente, los depósitos electrodensos son confinados a áreas mesangial y paramesangial, y también se pueden observar depósitos subendoteliales y subepiteliales. Hasta un tercio de los pacientes tendrán un adelgazamiento focal de la membrana basal glomerular (MBG). En ocasiones, habrá un adelgazamiento extenso de la MBG, lo que podría confundir con la nefropatía de membrana delgada.⁴

Tratamiento

Dado que los niños en general, tienen una esperanza de vida restante larga en el momento del diagnóstico, existe la necesidad de emplear terapias con un mínimo de efectos secundarios.⁵⁶

Cuidados de soporte

Las recomendaciones internacionales actuales de la Guía de práctica clínica para la lesión renal aguda (KDIGO) para el tratamiento de la NlgA en adultos proponen solo cuidados de apoyo con bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA), como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y / o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARAI). Sin embargo, ninguna guía basada en evidencia para el uso de BSRA en niños con NlgA está disponible.⁵⁷ BSRA, tiene una base sólida para su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos con NlgA. Primero, mejoran factores pronósticos como la hipertensión y proteinuria y, en segundo lugar, pueden inhibir la larga serie de efectos potencialmente negativos de la angiotensina II, mejorar la inflamación histológica⁵⁸ y, finalmente, están asociados con una menor incidencia de enfermedad renal crónica en etapa terminal.⁵⁹ Se han realizado investigaciones que han demostrado el potencial de IECA para niños con proteinuria mínima $<0,5$ g / día / $1,73$ m² y ninguno de los pacientes alcanzó el estadio III de enfermedad renal crónica dentro de los 15 años posteriores al inicio.⁶⁰ Además, se mostró un beneficio de BSRA en proteinuria durante 2 años de tratamiento en niños con NlgA y proteinuria leve.⁶⁰ Coppo, et al. Reportó en un ensayo controlado aleatorio la eficacia de BSRA en pacientes jóvenes con proteinuria leve (1-3 g / día). Un total de 40,6% alcanzó la remisión de la proteinuria en el grupo BSRA frente al 8,8% en el grupo de placebo.⁶¹ En los niños, el uso de IECA y / o ARA II es la terapia recomendada en NlgAN y NPHS, debe considerarse como parte del proceso completo de tratamiento.⁵⁶

Esteroides

Las recomendaciones internacionales actuales de la KDIGO para el tratamiento de la NlgA en adultos recomienda que el IECA y ARAII debe asociarse con esteroides y / o inmunosupresores medicamentos en pacientes con formas proliferativas de NlgA o con proteinuria persistente > 1 g / día a pesar de 3-6 meses de optimización cuidados de apoyo por IECA o ARA II y filtrado glomerular estimado (FRe) > 50 ml/min/ $1,73$ m², con el fin de retrasar la progresión a la ERT.⁵⁷ Sin embargo, los esteroides sistémicos tienen efectos tóxicos, particularmente en niños donde afectan el desarrollo, lo que ha fomentado el desarrollo de formulaciones alternativas.⁴

En el caso de los pacientes pediátricos con Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se reveló una amplia variabilidad interindividual en función renal inicial, que era independiente de la enfermedad subyacente. Que, en el estudio de Mayer y cols, se siguió un tratamiento temprano con metilprednisolona intravenosa seguido por esteroides orales en combinación con otros inmunosupresores, a menudo tuvo éxito, cuyo resultado dependía del porcentaje de semilunas glomerulares, duración de la enfermedad y tipo subyacente de GNRP.⁶²

Otras alternativas

Sabiendo que, la NlgA y NPHS son enfermedades de carácter autoinmune, se sugiere que el tratamiento inmunosupresor potencialmente puede contribuir a la remisión clínica. Actualmente, existen 5 inmunosupresores que comúnmente son utilizados: esteroides, tacrolimus (TAC), ciclofosfamida (CYC), micofenolato mofetil (MMF) y azatioprina (AZA).

Sin embargo, la eficacia y seguridad de estos inmunosupresores en el tratamiento, están en debate. Por tanto, se realizó un meta-análisis para comparar todas las clases de drogas simultáneamente, y evaluar indirectamente los tratamientos inmunosupresores de primera línea, dando como resultado que, los esteroides son la mejor opción para tratamiento de NIgA. AZA combinada con esteroides podría ser una terapia inmunosupresora alternativa. TAC podría disminuir la proteinuria pero no puede mejorar la función renal, y sus efectos secundarios no pueden pasarse por alto. CYC no mostró superioridad en el tratamiento de la NIgA.⁶³

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis crónica más común en la infancia, y la púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) es la vasculitis sistémica más común diagnosticada en niños, presentando nefritis como su manifestación crónica en un tercio de los pacientes, con riesgo de desarrollar fallo renal a largo plazo.

Ambas patologías comparten características patogénicas similares dadas por la aparición de IgA1 pobremente O-galactosilado, mismo que actúa como sustrato para la formación de complejos inmunes, que se depositan predominantemente a nivel mesangial, que a su vez activan procesos inflamatorios que conducen a lesión glomerular y cicatrización tubulointersticial.

El diagnóstico definitivo, se realiza por biopsia renal, para lo cual se han desarrollado varias clasificaciones histopatológicas, que buscan establecer marcadores que permitan determinar un pronóstico individual de cada paciente. En la práctica clínica, las clasificaciones convencionalmente utilizadas son: la ISKDC, que se ha utilizado para nefritis por PSH y la clasificación de Oxford para la nefropatía por IgA, y recientemente la clasificación semicuantitativa, que ha sido aplicada para ambas patologías; sin lograrse un consenso en cuanto a la clasificación que mejor se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y su resultado a largo plazo, así como la implementación del tratamiento de acuerdo a los hallazgos de la biopsia renal, por lo que la KDIGO recomienda en su última actualización sobre Glomerulonefritis, continuar con estudios que permitan validarlas, tanto como herramienta de diagnóstico, pronóstico y como guía para su tratamiento.

No existe un acuerdo general de la importancia pronóstica de los datos clínicos iniciales y los hallazgos histológicos con la evolución de los pacientes, ni tampoco con el tratamiento a utilizar por lo que pensamos que el presente trabajo contribuye a dar información sobre estos aspectos. Por otra parte, existe un artículo del Instituto publicado en 1991 donde se hace una correlación clínico-patológica en 11 pacientes, siendo el número reducido de biopsias realizadas, una de las limitantes del estudio; si bien, observamos, que clínicamente, los pacientes que tenían anomalías urinarias aisladas o síndrome nefrótico pero sin insuficiencia renal, tuvieron una evolución favorable, en cambio los pacientes con 2 o más síndromes evolucionaron a insuficiencia renal. Histológicamente, 3 pacientes con grado II, tuvieron buena evolución, 5 de 7 pacientes con grado III, evolucionaron a insuficiencia renal y uno con grado V evolucionó también a insuficiencia renal. En el presente estudio, con una mayor cantidad de pacientes podemos predecir mejor la evolución de los sujetos con PHS.

4. JUSTIFICACIÓN

Dado que la nefritis causada por púrpura de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA, son causas frecuente de afectación renal, con riesgo de lesión crónica a largo plazo, que clínicamente se presentan con datos de glomerulonefritis, entre ellas: hematuria, hipertensión arterial, edema, proteinuria en rango significativo o nefrótico raramente,

que se caracterizan histológicamente por depósitos dominantes de IgA en el mesangio glomerular, siendo considerados como parte del mismo espectro clínico, lo que permite sean evaluados con iguales herramientas diagnósticas, así también establecer criterios pronósticos, y tratamiento del mismo, ya que la decisión de su inicio y la elección de la terapia dependerá del riesgo de progresión individual.

En la actualidad, en el contexto pediátrico continúa siendo controversial por múltiples motivos, entre ellos: la existencia de múltiples clasificaciones histopatológicas sin correlación clínica, la dificultad para identificar factores de riesgo y su desenlace a largo plazo, así como la naturaleza crónica del daño renal, difícilmente observado durante su estancia en la atención pediátrica.

Es por esta razón, que se requiere contar con una clasificación histológica que permita identificar factores de riesgo y pronóstico como pauta para establecer una conducta terapéutica.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

En pacientes con Nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein:

Analizar la correlación clínico-patológica entre datos clínicos, histológicos y evolución teniendo como variables de desenlace principales remisión de síntomas y desarrollo de insuficiencia renal. Además describir en esos pacientes las características clínica, histológicas, tratamiento y evolución.

Objetivos primarios

- Describir las características clínicas de los pacientes con nefropatía por IgA y nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Describir los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales
- Describir el tratamiento empleado en pacientes con nefropatía por IgA y nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Describir la evolución de los pacientes
- Relacionar la presentación clínica inicial con la evolución.
- Relacionar las clasificaciones histopatológicas con la presentación clínica y la evolución.
- Analizar los factores pronósticos para remisión, alteraciones urinarias menores, enfermedad renal activa, enfermedad renal crónica avanzada y mortalidad

6. HIPÓTESIS

1. Los pacientes que al inicio presenten manifestaciones urinarias menores tendrán lesiones glomerulares mínimas y buena evolución, mientras que los que presenten síndrome nefrótico, nefrítico, de insuficiencia renal o combinación de dos o tres síndromes, tendrán mayor daño glomerular y mala evolución, sobre todo los que presentan combinaciones de síndromes.

2. Los pacientes con lesiones glomerulares severas (proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos) tendrán evolución desfavorable

3. Los factores pronósticos relacionados con la evolución serán la presentación clínica y el grado de lesiones histopatológicas

7. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal, analítico.

a. Población Objetivo

Pacientes con diagnóstico de Nefropatía por IgA y Nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein.

b. Población elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1990-2020.

c. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Cualquier sexo
- Expedientes accesibles de pacientes

Criterios de exclusión:

- Estar asociado a lupus eritematoso sistémico u otra glomerulopatía de etiología definida.

Criterios de eliminación

- Pacientes que en la evolución se diagnosticó de lupus eritematoso sistémico u otra glomerulopatía de etiología definida
- Pacientes que dejaron de asistir al Instituto Nacional de Pediatría

NOTA. Los pacientes eliminados fueron analizados hasta el momento de su última consulta y fue consignada la causa de la pérdida del seguimiento.

d. Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Género	Conjunto de características fenotípicas que distinguen al hombre de la mujer.	Cualitativa dicotómica	0=Masculino 1=Femenino
Peso*	La medida de la masa corporal	Cuantitativa continua	Kg
Talla*	La altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto	Cuantitativa continua	cm

	de la cabeza hasta los talones		
Tiempo del diagnóstico clínico a la toma de biopsia renal	El periodo transcurrido desde el diagnóstico clínico a la toma de biopsia renal	Cuantitativa continua	Meses
Creatinina* sérica	Molécula que funciona como amortiguador de fosfatos y que mantiene constante la producción de ATP para la contracción en el músculo; es el resultado de la pérdida del fosfato de la creatina.	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina* urinaria	Molécula que funciona como amortiguador de fosfatos y que mantiene constante la producción de ATP para la contracción en el músculo; es el resultado de la pérdida del fosfato de la creatina.	Cuantitativa continua	mg/dL
Filtrado* glomerular estimado (ml/min/1.73 m²)	El aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min).	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m ² sc
Albúmina* sérica	Proteína transportadora que mantiene la presión oncótica del plasma	Cuantitativa continua	g/dL
Proteínas totales en suero*	Cantidad total de dos clases de proteínas encontradas en la porción líquida de la sangre: albúmina y globulina	Cuantitativa continua	g/dL
C3	Cantidad de C3 medido en sangre	Cuantitativa continua	mg/dL

C4	Cantidad de C4 medido en sangre	Cuantitativa continua	mg/dL
IgA	Medición de inmunoglobulina A en sangre	Cuantitativa continua	mg/dL
ASLO	Medición de anticuerpos contra estreptolisina en sangre	Cuantitativa continua	UI/mL
Proteínas en orina*	Cantidad de proteínas en la orina	Cuantitativa continua	mg/dL
Proteinuria de 24 horas*	Cantidad de proteínas en 24 h	Cuantitativa continua	mg/24 h
Relación* proteína/creatinina	Relación entre las proteínas y la creatinina en orina	Cuantitativa continua	mg/mg
Clasificación proteinuria*	Estadificación de acuerdo a la cuantificación de proteinuria en orina	Cualitativa ordinal	0 = sin proteinuria 1 = Proteinuria significativa 2 = Proteinuria nefrótica
Hematuria*	Presencia de eritrocitos en orina	Cualitativa ordinal	0 = No 1 = Hematuria microscópica 2 = Hematuria macroscópica
Presión arterial*	Medición de la fuerza ejercida contra las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre al cuerpo	Cuantitativa continua	mm/Hg
Hipertensión* Arterial sistólica	Presión arterial sistólica elevada	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si
Hipertensión* Arterial diastólica	Presión arterial diastólica elevada	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si

Síndrome* Nefrótico	Síndrome caracterizado por proteinuria, e hipoalbuminemia (<2,5 g/dl)	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si
Síndrome* nefrítico	Síndrome dado por hematuria e hipertensión arterial con grado variable de insuficiencia renal.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si
Síndrome de insuficiencia renal aguda*	Síndrome clínico caracterizado por la disminución brusca (horas a semanas) de la función renal.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si
Presentación clínica	Datos clínicos y de laboratorio que pueden agruparse o no en síndromes.	Cualitativa ordinal	0 = Sin alteraciones nefrológicas. 1 = Anormalidades menores 2 = Síndrome nefrótico 3 = Síndrome nefrítico 4 = Síndrome de insuficiencia renal 5 = Síndrome nefrótico y nefrítico 6 = Síndrome nefrótico, nefrítico y de insuficiencia renal
Tratamiento	Medicamentos empleados para el tratamiento de nefritis	Cualitativa nominal	0= PDN + IECA/ARA 1= PDN + AZA/MIC 2= PDN + AZA/MIC + IECA/ARA 3= PDN + AZA/MIC + IECA/ARA + RTX 5= PDN + IECA/ARA + CFM 6= PDN+ IECA/ARA + AZA/MIC + CFM

VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS			
BIOPSIA RENAL	Toma de muestra para estudio histopatológico	Cualitativa nominal	0= No 1=Si

CLASIFICACIÓN ISKDC (INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN)			
Grado I - II - III - IV - V - VI	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	Grado
CLASIFICACIÓN SEMICUANTITATIVA (SQC)			
Cambios glomerulares	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Semilunas	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa ordinal	0=0% de glomérulos afectados 1=1-5% de glomérulos afectados 2=6-10% de glomérulos afectados 3= >10% de glomérulos afectados
Cambios tubulares	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Cambios intersticiales	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Cambios capilares	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
CLASIFICACIÓN DE OXFORD			
Hipercelularidad Mesangial	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0= <50% de glomérulos mostrando hipercelularidad mesangial 1= > 50% de glomérulos mostrando hipercelularidad mesangial
Proliferación endocapilar	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Glomeruloesclerosis segmentaria adhesión	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presencia de hipertrofia podocitaria / lesiones en punta en biopsias con S1

Atrofia Tubular o Fibrosis intersticial	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0= ≤ 25% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial 1= 26-50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial 2= 50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial
Semilunas celulares / fibrocelulares	Alteraciones según cada descripción	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente en al menos un glomérulo 2= presente en > 25% de los glomérulos
Remisión	Desaparición completa en el paciente de los signos y síntomas de su enfermedad, ya sea como consecuencia del tratamiento o de forma espontánea	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
Tiempo a remisión	Tiempo en que ocurre la remisión	Cuantitativa continua	Meses
Alteraciones urinarias menores	Presencia de alteraciones en el análisis de orina,	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
Tiempo a alteraciones urinarias menores	Tiempo en que el paciente queda con alteraciones urinarias menores	Cuantitativa continua	Meses
Enfermedad renal activa	Presencia de marcadores clínico y bioquímicos de actividad de la enfermedad	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
Tiempo a enfermedad renal activa	Tiempo en el que el paciente se mantiene con enfermedad renal activa	Cuantitativa continua	Meses
Enfermedad renal crónica terminal	Grado V de daño renal	Cualitativa nominal	0= No 1= Si

Tiempo de enfermedad renal crónica terminal	Tiempo en el que el paciente desarrolla enfermedad renal crónica terminal	Cuantitativa continua	Meses
Defunción	Fallecimiento del paciente	Cualitativa nominal	0= No 1= Si
Tiempo a defunción	Tiempo en que el paciente fallece	Cuantitativa continua	Meses
Estado final	Estado del paciente en la última vez que se tuvo contacto	Cualitativa ordinal	0 = Sin alteraciones nefrológicas. 1 = Alteraciones urinarias menores 2 = Enfermedad renal activa 3 = Enfermedad renal crónica terminal 4= Defunción
Tiempo total de seguimiento	Tiempo que una persona ha tenido desde el diagnóstico hasta la última vez que se tuvo contacto.	Cuantitativa continua	Meses

* Se registra al inicio, en el momento que cambie el estado de la enfermedad y el último dato que se tiene en el expediente. (Por ejemplo un paciente puede presentarse con síndrome nefrótico, luego tener enfermedad renal activa, luego alteraciones urinarias menores y luego remisión)

e. Definiciones operacionales

Diagnóstico de Nefropatía por IgA: Biopsia renal con depósitos mesangiales de IgA. Si no se cuenta con inmunofluorescencia, el diagnóstico se estableció con microscopía de luz compatible y cuadro clínico manifestado por: a) Hematuria macroscópica o microscópica recurrente asociada a infecciones de vías respiratorias B) Hematuria persistente y que se hayan descartado otras causas de hematuria, en especial nefritis hereditaria.

Diagnóstico de Púrpura de Henoch-Shönlein: Cuadro clínico (afectación en piel con o sin artritis y dolor abdominal) y biopsia renal con depósitos mesangiales de IgA. Si no se cuenta con inmunofluorescencia, el diagnóstico se establece con microscopía de luz compatible más cuadro clínico de PHS.

Filtrado glomerular: La estimación del FG se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón, siendo la creatinina, sustancia de producción endógena más utilizada para calcular la tasa de FG, de acuerdo a la fórmula de Schwartz original, dado que el método de Jaffé para su análisis

$$FG = \text{Talla (cm)} \times K / \text{Cr sérica (mg/dl)} = \text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$$

El valor de K en la ecuación original es: para menores de 1 año, 0,45 en RN a término y 0,33 para RN pretérmino; para mayores de 1 año y hasta la adolescencia: 0,55; y en varones a partir de los 14 años: 0,7.

Clasificación de la proteinuria: de acuerdo a la cantidad de proteínas determinadas en orina, se clasifican en (Tabla 4)

Tabla 4. Rangos de proteinuria, por método de determinación:

	mg/dL	mg/m ² sc/24 h	Índice proteinuria/creatinuria
Sin proteinuria	0 - <10	0 - <100	0 - <0.2
Proteinuria significativa	10- <100	100 - <1000	0.2 - <2
Proteinuria nefrótica	>100	>1000	>2

Se prefiere utilizar la proteinuria de 24 horas o la relación proteinuria/creatinina

Hematuria: Medición de eritrocitos por campo en examen general de orina, siendo positiva mayor a 5 eritrocitos por campo de alto poder.

Hematuria macroscópica. Hematuria con apreciación visual de orina con hematuria

Hipertensión arterial sistólica: Presión sistólica mayor o igual al percentil 95 para la edad, género y talla o uso de hipotensores.

Hipertensión arterial diastólica: Presión diastólica mayor o igual al percentil 95 para la edad, género y talla o uso de hipotensores.

Síndrome nefrótico: Cuadro clínico caracterizado por proteinuria nefrótica, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl). Puede haber edema y dislipemia.

Síndrome nefrítico: Síndrome dado por hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal de grado variable. Puede haber edema y oliguria.

Síndrome de insuficiencia renal aguda: Síndrome clínico caracterizado por la disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ella, retención nitrogenada.

Presentación clínica: Síntomas, signos y síndromes nefrológicos que presenta el paciente al diagnóstico.

Remisión: Desaparición de proteinuria, hematuria y conservación del filtrado glomerular.

Tiempo a remisión: Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y la remisión. Se redondea al mes más próximo.

Alteraciones urinarias menores: Presencia de proteinuria no significativa, y/o hematuria con filtración glomerular mayor de 80 ml/min.

Tiempo a alteraciones urinarias menores. Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y las alteraciones urinarias menores. Se redondea al mes más próximo.

Enfermedad renal activa: Presencia de marcadores clínicos y bioquímicos de actividad de la enfermedad (proteinuria significativa o nefrótica, hematuria, hipertensión arterial, edema, filtración glomerular menor de 80 ml/min)

Tiempo a enfermedad renal activa. Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y la enfermedad renal activa. Se redondea al mes más próximo.

Enfermedad renal crónica avanzada. Filtración glomerular menor de 15 ml/min o inicio de tratamiento sustitutivo (Diálisis o trasplante)

Tiempo a enfermedad renal crónica avanzada. Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y el desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada. Se redondea al mes más próximo.

Defunción: Fallecimiento del paciente

Tiempo a defunción. Tiempo transcurrido en meses entre el diagnóstico y la defunción. Se redondea al mes más próximo.

Estado final. Datos clínicos y de laboratorio en la última consulta del paciente, reportándose como: 0 = sin alteraciones nefrológicas, 1 = alteraciones urinarias menores, 2 = enfermedad renal activa, 3 = enfermedad renal crónica terminal, 4 = defunción.

NOTA. El tiempo se registró en el momento en que ocurra la afectación renal mayor, es decir, remisión, alteraciones urinarias menores, enfermedad renal activa o enfermedad renal crónica avanzada. El tiempo de defunción se registró independientemente de la afectación renal.

f. Tamaño de la muestra

Es a conveniencia, se incluyó el total de pacientes que cumplieron con los criterios de selección descritos en la sección correspondiente, que fueron 30 pacientes con diagnóstico por biopsia renal. No sabemos cuántos pacientes tuvieron las patologías mencionadas y que no se les efectuó biopsia renal, posiblemente sean 300 pacientes, cuyo valor se obtendrá a posteriori.

g. Plan de análisis estadístico

Los objetivos descriptivos se resumieron para las variables numéricas con mediana, mínimo y máximo. Para relacionar la presentación clínica entre las patologías se utilizó prueba de chi cuadrado o prueba de Fisher. Para relacionar la clasificación de Oxford, la clasificación semicuantitativa y la clasificación ISKDC con la presentación clínica y la evolución, se utilizará prueba de Kruskal-Wallis. Se efectuará prueba de Kaplan-Mier para analizar el tiempo en que ocurre remisión, alteraciones urinarias menores, enfermedad renal activa, enfermedad renal crónica avanzada y defunción. Los factores pronósticos para cada uno de estos desenlaces se analizarán por medio de regresión de Cox, una vez que se termine con la recolección de datos de las biopsias renales. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia estadística menor de 0.05.

h. Procedimientos de recolección de información

En el servicio de patología, se tiene una base de datos de las biopsias practicadas en el período de estudio con diagnóstico de NlgA o NPHS, y se revisaron las laminillas de quienes se contó con los expedientes clínicos completos tanto en electrónico como en físico, previa verificación de los criterios de selección y registrar las variables seleccionadas.

El Dr. Celso Corcuera re-clasificó los hallazgos histopatológicos, quien estuvo cegado a la evolución de los pacientes, aunque aún no ha sido posible la revisión de la totalidad de biopsias

8. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se sometió a la aprobación de los Comités Institucionales de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Se considera que el estudio no tuvo riesgo debido a que fue una revisión de datos y estudios que reposan en el expediente de los pacientes, así como la reevaluación de las laminillas de biopsia renal que reposan en archivo del servicio de Patología del instituto, no fueron necesarias nuevas pruebas para su desarrollo. Así también no fue necesario consentimiento ni asentimiento informado por parte de los participantes.

Se respetó la confidencialidad de los datos los cuales fueron almacenados por los investigadores involucrados.

9. FINANCIAMIENTO

El financiamiento fue directamente por parte de los investigadores, siendo estos: los gastos de uso de movilización, internet, papelería e informe final, calculados en aproximadamente 2000 pesos mexicanos

No se tienen conflictos de interés

10. FACTIBILIDAD

Recursos Humanos

- Pacientes con diagnóstico de Nefropatía por IgA y nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Un Patólogo especialista en nefropatología.
- 3 médicos nefrólogos pediatras.
- 1 Residente del Curso de especialización en Nefrología Pediátrica.

Recursos Materiales:

- Computadoras
- Papelería

Los recursos que se requirieron para la ejecución de este estudio, fueron básicos, y se contó con la disponibilidad del 100% de los mismos en el Servicio de Nefrología y Patología del Instituto Nacional de Pediatría, por lo que no fue necesario adquirir nuevos recursos, haciendo factible alcanzar los objetivos señalados. La revisión de expedientes y laminillas de cada paciente requirió de la disponibilidad de la persona encargada de su realización (residente).

El estudio dio inicio una vez que se aprobó por el comité de investigación, hasta el mes de julio de 2021; los resultados se analizaron en agosto de 2021, y para la segunda semana del mismo mes, se realizó el escrito con las conclusiones obtenidas.

11. RESULTADOS

Caracterización de la población

La población de estudio estuvo constituida por 30 pacientes, menores de 18 años, diagnosticados de Nefropatía por IgA y Nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein que contaron con biopsia renal para su diagnóstico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 1990-2020.

La población estudiada se distribuyó por Nefropatía en pacientes con NPHS: 16 (53.3%) y 14 (46.7%) con NIgA; de ellos 10 (33.3%) fueron masculinos y 20 (66.7%) femenino, como se demuestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución de pacientes por tipo de nefropatía y por sexo

VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE
NEFROPATÍA		
Nefritis por PSH	16	53.3
Nefropatía por IgA	14	46.7
SEXO		
Masculino	10	33.3
Femenino	20	66.7

La edad de los pacientes al diagnóstico estuvo distribuida con mediana de 7 años, siendo la mínima de 2 y 15 años, respectivamente. El peso con una mediana de 25Kg, con mínimo de 10Kg y máximo 67Kg y talla con una mediana de 125.5cm, con mínimo de 86cm y máximo de 168cm (Tabla 6)

Tabla 6. Distribución de pacientes por edad y medidas antropométricas

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	30	7	2	15
Peso	30	25	10	67
Talla	30	125.5	86	168

Se valoraron los parámetros bioquímicos tanto séricos como urinarios en el total de pacientes, con relación a los datos bioquímicos en sangre se encontró creatinina con mediana de 0.5mg/dL, con máximo de 1.49mg/dL, como criterio de síndrome nefrótico la albúmina presentó una mediana de 3.1 g/dL, con un mínimo de 1g/dL. Se valoró asociación a alteración inmunológica, para el complemento se determinó C3 con mediana de 127.5 mg/dL, mínimo en 91.8mg/dL, máximo en 193mg/dL, el C4 presentó una mediana de 22.9 mg/dL, mínimo en 12mg/dL, máximo en 52mg/dL, encontrándose dentro de parámetros de normalidad de acuerdo a la edad de cada uno. La inmunoglobulina A se observó mediana de 199mg/dL, siendo su mínimo 68.5mg/dL y máximo 469mg/dL, se valoró ASLO pero solo se reportó el estudio en 15 pacientes, con una mediana de 82.2UI/mL. En cuanto a los hallazgos en orina la creatinina reportó una mediana de 44.02mg/dL, se encontró datos de proteínas en recolección de orina de 24 horas siendo su mediana 759mg/día, con un mínimo de 0mg/día y máximo de 6400mg/día, además se calculó el índice proteinuria/creatinuria, mismo con mediana de 1.1mg/mg, mínimo en 0mg/mg y máximo en 35.8mg/mg. (Tabla 7)

Tabla 7. Distribución de valores de los hallazgos bioquímicos al diagnóstico

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
SÉRICOS				
Creatinina	30	0.5	0.2	1.49
Albúmina	30	3.1	1	4.4
C3	30	127.5	91.8	193
C4	30	22.9	12	52

IgA	30	199	68.5	469
ASLO	15	82.2	43	636
URINARIOS				
Creatinina	30	44.02	5.4	139.7
Proteínas (mg/día)	30	759	0	6400
UPCR	30	1.1	0	35.88

Encontrándose al diagnóstico, de los pacientes estudiados 5 (16.7%) no presentaron proteinuria, en 14 (46.7%) fue significativa y 11 (36.7%) se encontró en rango nefrótico; en cuanto al patrón de hematuria, fue negativa en 4 niños (13.3%), mientras que coincidentemente 13 de ellos (43.3%), se mostraron como microscópica y macroscópica, respectivamente. En referencia a la presentación clínica sindrómica: 2 (6.7%) no presentaron ninguna alteración, siendo las alteraciones menores en su mayoría con 14 (46.7%), observándose 5 (16.7%) con síndrome nefrótico, mientras que 4 (13.3%) debutó con síndrome nefrítico, la presencia de síndrome nefrótico y nefrítico conjuntamente se observó en 3 pacientes (10%), y en última instancia la insuficiencia renal aguda 2 niños (6.7%). (Tabla 8)

Tabla 8. Distribución de hallazgos clínicos al diagnóstico

VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE
PROTEINURIA		
Negativa	5	16.7
Significativa	14	46.7
Nefrótica	11	36.7
HEMATURIA		
Negativa	4	13.3
Microscópica	13	43.3
Macroscópica	13	43.3
PRESENTACIÓN CLÍNICA		
Sin alteraciones	2	6.7
Alteraciones menores	14	46.7
Síndrome nefrótico	5	16.7
Síndrome nefrítico	4	13.3
Síndrome de insuficiencia renal	2	6.7
Síndrome nefrótico y nefrítico	3	10

Una vez hecho el seguimiento de los pacientes con una mediana de 60 meses, 3 meses como mínimo y máximo de 240 meses, hasta su última valoración en el instituto, pudimos encontrar: creatinina sérica con mediana de 0.58mg/dL, con valor máximo de 17.99mg/dL, con mejoría general de la albúmina que se encontró una mediana de 4.1 g/dL, con un mínimo de 2.4g/dL. En referencia a los urinarios, las proteínas presentaron su mediana en orina de 24 horas de 100mg/día, mínimo de 0mg/día y máximo de 5781mg/día, con índice proteinuria/creatinuria calculado con mediana de 0.12mg/mg, mínimo en 0mg/mg y máximo en 10.31mg/mg, tomando en cuenta que en esta descripción se disminuye 1 paciente, ya que al control se encontraba en anuria (Tabla 9)

Tabla 9. Distribución de tiempo y hallazgos bioquímicos al seguimiento:

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Tiempo de seguimiento	30	60	3	240
SÉRICOS				
Creatinina	30	0.58	0.3	17.99
Albúmina	30	4.1	2.4	4.6
URINARIOS				
Creatinina	29	42	17.4	149.56
Proteínas (mg/día)	29	100	0	5781
UPCR	29	0.12	0	10.31

Con relación a los datos clínicos, al seguimiento 3 niños (10%) presentaron hipertensión arterial. Teniendo la proteinuria una distribución de 19 pacientes (63.3%) que resultó negativa, 7 (23.3%) significativa y 4 (13.3%) en rango nefrótico, mientras que la hematuria persistió como microscópica en 13 niños (43.3%), macroscópica en 2 (6.7%) y en 15 (50%) se negativizó. Referente al estado final de la enfermedad se halló 2 pacientes (6.7%) que desarrollaron enfermedad renal crónica terminal a los 5 y 8 años, 7 (23.3%) continuaron con enfermedad renal activa, mientras que 11 (36.7%) se documentaron con alteraciones menores y 10 (33.3%) no se encontró alteración alguna (Tabla 10)

Tabla 10. Distribución de hallazgos clínicos, al seguimiento

VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE
Hipertensión arterial	3	10
Proteinuria		
Negativa	19	63.3
Significativa	7	23.3
Nefrótica	4	13.3
Hematuria		
Negativa	15	50
Microscópica	13	43.3
Macroscópica	2	6.7
Evolución final		
Sin alteraciones	10	33.3
Alteraciones menores	11	36.7
Enfermedad renal activa	7	23.3
Enfermedad renal crónica terminal	2	6.7

Se realizó una revisión del tratamiento administrado para ambas patologías, encontrándose el uso de prednisona + IECA/ARA + azatioprina/micofenolato + ciclofosfamida en 1 paciente (3.3%), prednisona + IECA/ARA + ciclofosfamida con 2 niños (6.7%), continuando en frecuencia 3 de ellos(10%), que no recibieron tratamiento, 4 (13.3%) fueron tratados con prednisona + azatioprina/micofenolato + IECA/ARA + rituximab, 5 niños (16.7%) tuvieron tratamiento con prednisona + azatioprina/micofenolato, siendo la mayoría con 7 pacientes (23.3%) la prescripción de prednisona + azatioprina/micofenolato + IECA/ARA y 8 (26.7%) con prednisona + IECA/ARA. (Tabla 11)

Tabla 11. Distribución de pacientes por tratamiento recibido

VARIABLE	NÚMERO	PORCENTAJE
Ninguno	3	10
PDN + IECA/ARA	8	26.7
PDN + AZA/MIC	5	16.7
PDN + AZA/MIC + IECA/ARA	7	23.3
PDN + AZA/MIC + IECA/ARA + RTX	4	13.3
PDN + IECA/ARA + CFM	2	6.7
PDN+ IECA/ARA + AZA/MIC + CFM	1	3.3

Caracterización diferenciada por nefropatía:

Se realizó una comparación en las características, descritas entre las nefropatías, quienes presentaron en la NPHS una mediana de 9 años, con mínimo de 3 y máximo de 14 años, parecido a la NIgA que presentó mediana de edad de 6.5 años, con mínimo de 2 y máximo de 15 años (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de pacientes por edad y nefropatía

EDAD	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Nefritis por PSH	16	9	3	14
Nefropatía por IgA	14	6.5	2	15

De acuerdo a los hallazgos en los parámetros bioquímicos al diagnóstico se observó con relación a los séricos la creatinina con valores semejantes para ambas patologías, siendo la NPHS con mediana de 0.5mg/dl, máximo 1.49mg/dl y la NIgA con mediana de 0.49mg/dl, con máximo de 1.3mg/dl, con albúmina que reportó para NPHS una mediana de 2.6g/dl, mínimo de 1 g/dl, en contraste con la NIgA con mediana de 3.5g/dl, con mínimo de 2.1 g/dl. Refiriéndonos a los parámetros inmunológicos, en C3 para NPHS se encontró mediana de 127 mg/dl, similar a la de NIgA con mediana de 130.5mg/dl; C4 reportó para NPHS mediana de 23.5mg/dl y para NIgA con mediana de 22.35 mg/dl, el valor de inmunoglobulina A para NPHS representó mediana de 217 mg/dl, con máximo de 401 mg/dl, mientras que para NIgA con mediana de 176.5mg/dl y máximo 469mg/dl, como último factor se evaluó ASLO, para NPHS presentó mediana de 146.5UI/ml y para NIgA con mediana de 57.5UI/ml. Las proteínas medidas orina de 24 horas para NPHS se encontró mediana de 1610 mg/día, con mínimo de 82.49mg/día y máximo 5300 mg/día, con relación proteinuria/creatinuria con mediana de 2.2mg/mg, mínimo de 0.04mg/mg y máximo 35.88mg/mg, para NIgA de proteínas se reportó mediana de 402.5 mg/día, mínimo 0 mg/día y máximo 6400 mg/día, con relación proteinuria/creatinuria con mediana de 0.99 mg/mg, con mínimo de 0 mg/mg y máximo de 5.85mg/mg. (Tabla 13)

Tabla 13. Distribución de valores de los hallazgos bioquímicos al diagnóstico, según la nefropatía

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
SÉRICOS				
Creatinina				

Nefritis por PSH	16	0.5	0.21	1.49
Nefropatía por IgA	14	0.49	0.25	1.3
Albúmina				
Nefritis por PSH	16	2.6	1	3.6
Nefropatía por IgA	14	3.5	2.1	4.4
C3				
Nefritis por PSH	16	127	91.8	193
Nefropatía por IgA	14	130.5	106	167
C4				
Nefritis por PSH	16	23.55	12	52
Nefropatía por IgA	14	22.35	16	51
IgA				
Nefritis por PSH	16	217	147	401
Nefropatía por IgA	14	176.5	68.5	469
ASLO				
Nefritis por PSH	8	146.5	52	636
Nefropatía por IgA	7	57.5	43	150
URINARIOS				
Proteínas (mg/día)				
Nefritis por PSH	16	1610	82.49	5300
Nefropatía por IgA	14	402.5	0	6400
UPCR				
Nefritis por PSH	16	2.2	0.04	35.88
Nefropatía por IgA	14	0.99	0	5.85

Al seguimiento de los niños, hasta la última valoración realizada en el instituto, los pacientes con NPHS tuvieron una mediana de 66 meses, con mínimo de 31 meses y máximo 240 meses, mientras que los de NIgA contaron con mediana de 60 meses, mínimo de 3 y máximo 180 meses. En donde, se presentó una nueva valoración de los parámetros bioquímicos encontrando en los séricos, para NPHS, creatinina con mediana de 0.54mg/dl, con valor máximo de 17.99mg/dl, parecido a NIgA con mediana de 0.65mg/dl, con máximo de 8mg/dl, con albúmina para NPHS con mediana de 4.1 g/dl, con un mínimo de 3g/dl, coincidente con la NIgA con mediana de 4.1g/dl y mínimo de 2.4g/dl. De los valores en orina las proteínas urinarias en la recolección de orina de 24 horas para NPHS su mediana 100.4mg/día, con un mínimo de 0 mg/día y máximo de 5781 mg/día, en menor valor para NIgA con mediana de 96.5Mg/día, mínimo de 0 mg/día y máximo de 3570 mg/día, se calculó el índice proteinuria/creatinuria, que para NPHS se encontró una mediana de 2.2mg/mg, mínimo en 0.04mg/mg y máximo en 35.8mg/mg, siendo para NIgA su mediana 0.6 mg/mg, con mínimo 0 mg/mg y máximo 5.85mg/mg. (Tabla 14)

Tabla 14. Distribución de valores según tiempo de seguimiento y hallazgos bioquímicos, según la nefropatía

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
SÉRICOS				
Creatinina				
Nefritis por PSH	16	0.54	0.37	17.99

Nefropatía por IgA	14	0.65	0.3	8
Albúmina				
Nefritis por PSH	16	4.1	3	4.6
Nefropatía por IgA	14	4.1	2.4	4.6
URINARIOS				
Proteínas (mg/día)				
Nefritis por PSH	15	100.4	0	5781
Nefropatía por IgA	14	96.5	0	3570
UPCR				
Nefritis por PSH	15	2.2	0.04	35.8
Nefropatía por IgA	14	0.6	0	5.85

Análisis estadístico

Analizamos la asociación de sexo con relación a tipo de nefropatía, se halló un valor de prueba de Fisher de 0.709, misma que no fue estadísticamente significativa. (Tabla 15)

Tabla 15. Distribución de pacientes por sexo, según la nefropatía

			Tipo de nefropatía		Total
			NPHS	NIgA	
SEXO	Masculino	Recuento	6	4	10
	Femenino	Recuento	10	10	20
Total		Recuento	16	14	30

Se buscó establecer asociación entre los hallazgos y cuadro clínico al ingreso con cada una de las patologías, encontrando la prueba de Fisher de 0.03 para la presencia de síndrome nefrótico al diagnóstico, siendo estadísticamente significativa con una $p < 0.05$, observándose mayor presencia de ésta en la NPHS que en la NIgA; las demás variables no demostraron asociación estadística entre ellas. (Tabla 16)

Tabla 16. Distribución de pacientes por presentación clínica, según la nefropatía

			Tipo de nefropatía		Total
			NPHS	NIgA	
Presentación clínica	Sin alteraciones	Recuento	0	2	2
	Anormalidades menores	Recuento	5	9	14
	Síndrome nefrótico	Recuento	5	0	5
	Síndrome nefrótico	Recuento	3	1	4
	Síndrome de insuficiencia renal	Recuento	1	1	2
	Síndrome nefrótico y nefrótico	Recuento	2	1	3
Total		Recuento	16	14	30

Con los hallazgos clínicos al seguimiento se determinó el estado final de la enfermedad a la fecha de corte, sin encontrarse asociación estadística entre estos con las enfermedades estudiadas, de igual manera no se encontró asociación con el tratamiento recibido debido al tamaño de la muestra y a que su utilizaron múltiples esquemas de tratamiento. (Tabla 17)

Tabla 17. Distribución de pacientes por estado final de la enfermedad y tratamiento, según la nefropatía

			Tipo de nefropatía		Total
			NPHS	NlgA	
Estado final	Sin alteraciones	Recuento	4	6	10
	Alteraciones menores	Recuento	8	3	11
	Enfermedad renal activa	Recuento	3	4	7
	Enfermedad renal crónica terminal	Recuento	1	1	2
Total		Recuento	16	14	30
Tratamiento	Ninguno	Recuento	0	3	3
	PDN + IECA/ARA	Recuento	4	4	8
	PDN + AZA/MIC	Recuento	2	3	5
	PDN + AZA/MIC + IECA/ARA	Recuento	5	2	7
	PDN + AZA/MIC + IECA/ARA + RTX	Recuento	3	1	4
	PDN + IECA/ARA + CFM	Recuento	1	1	2
	PDN + IECA/ARA + AZA/MIC + CFM	Recuento	1	0	1
Total		Recuento	16	14	30

12. LIMITANTES

Debido a que se realizó depuración del archivo clínico por la antigüedad de los expedientes más la digitalización de los mismos, aquellos anteriores al 2012 no estuvieron disponibles para su uso, por tanto, se eliminaron los pacientes que no contaban con expediente físico o electrónico para revisión de los datos clínicos a pesar de contar con la biopsia renal; en el caso de los que faltaban pocos datos se definió como valores ausentes los datos que no se encontraron en el expediente clínico electrónico del paciente. Así también, hasta el momento, no ha sido posible completar la revaloración de las laminillas de las biopsias en la totalidad de pacientes, por lo que se informan los datos de las características clínicas de estos pacientes, y posteriormente se completará con la correlación clínico-patológica.

13. DISCUSIÓN

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis crónica más común en la infancia, y la púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) es la vasculitis más común diagnosticada en niños siendo la nefritis, su manifestación crónica más frecuente.¹⁻² Debido a que comparten características patogénicas, es considerada como parte del mismo espectro clínico,³ cuya diferencia se establece por las manifestaciones extrarrenales de la segunda. Ambas patologías están dadas por la aparición de IgA1 pobremente O-galactosilado, mismo que actúa como sustrato para la formación de complejos inmunes, que se depositan predominantemente a nivel mesangial, por tanto el diagnóstico definitivo se realiza mediante la presencia de inmunoreactividad para IgA en la biopsia renal.²⁹⁻³¹

No contamos con registros mexicanos de su prevalencia ni caracterización, la epidemiología reportada en estudios pediátricos norteamericanos y europeos de NIgA indicaron predominio de hombres a mujeres de aproximadamente dos a uno, en cambio los datos japoneses no encontraron predominio de género.²¹⁻²³ Ambos sexos se ven afectados por igual con PHS, pero para NPHS parece haber un ligero predominio masculino de aproximadamente 1,5 a 1,1,¹⁸ datos semejantes a los encontrados en este estudio con relación a los hallazgos en la población japonesa para NIgA y en general para NPHS, sin predominio de ningún sexo para las dos enfermedades.

La afectación renal de la vasculitis por IgA ocurre en el 20-80% de los niños y puede presentarse con hematuria microscópica (y/o macroscópica) aislada con o sin proteinuria, resultando en síndrome nefrótico y/o nefrítico.¹⁵ Sin embargo, los signos de la nefritis por PHS generalmente se limita a anomalías en la orina, sin síntomas clínicos en niños normotensos con función renal normal, que puede recuperarse sin tratamiento. De hecho, el riesgo a largo plazo de insuficiencia renal en pacientes con anomalías menores en la orina es bajo (por ejemplo, 1,6%) ,¹⁷ pero aumenta considerablemente en los niños con síndrome nefrótico y / o nefrítico (por ejemplo, hasta 19,5%),¹⁷ con riesgo de progresión a enfermedad renal crónica está entre el 5% y el 20% de los niños, siendo > 50% en glomerulonefritis rápidamente progresiva.¹⁸ Desinor y colaboradores estudiaron 101 pacientes con diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein,¹⁹ en el Instituto Nacional de Pediatría de 1979 a 1988, 49 pacientes (44.1%) presentaron algún grado de nefropatía que varió desde las formas leves con hematuria, con o sin proteinuria, hasta las formas más graves con insuficiencia renal, 8 paciente evolucionaron a Insuficiencia Renal Terminal. Se realizaron 14 biopsias renales en 11 pacientes, clínicamente, los pacientes que tenían anormalidades urinarias aisladas o síndrome nefrótico pero sin insuficiencia renal, tuvieron una evolución favorable, en cambio los pacientes con 2 o más síndromes evolucionaron a insuficiencia renal. Histológicamente se clasificaron por ISKDC, 3 pacientes con grado II, tuvieron buena evolución, 5 de 7 pacientes con grado III, evolucionaron a insuficiencia renal y uno con grado V evolucionó también a insuficiencia renal.¹⁹

El 75% de los niños y adolescentes con NIgA se presentan con hematuria macroscópica recurrente,³⁴ que ocurre típicamente durante una infección de tracto respiratorio superior, que desaparece después de un período de 2 a 4 días. Los niños también pueden presentar hematuria microscópica con o sin proteinuria o, más raramente, proteinuria aislada. La hematuria macroscópica generalmente no es visto antes de los 3 años.³⁵ Aproximadamente el 10% de los niños que se presentan con hematuria macroscópica tienen una lesión renal aguda, pero menos del 5% tiene insuficiencia renal crónica en el momento del diagnóstico.³⁶ Aproximadamente, el 25% de los pacientes pediátricos son hipertensos al momento de la presentación.³⁷ El 30-60% de los sujetos con NIgA pediátrica nunca experimentará ninguna disminución en la TFG durante una vida larga y saludable, mientras que alrededor del 10% de ellos, progresa a etapas de

ERC grave dentro de los 10 años posteriores a la biopsia renal diagnóstica y el 20-30% después de 20 años.¹⁴

En esta ocasión, se tomaron para el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de NPHS y NlgA que contaban con biopsias renales y expedientes clínicos, siendo 30 niños que coinciden con la presentación clínica descrita en las revisiones a nivel mundial para ambas entidades encontrándose al diagnóstico, la mayoría (46.7%) con alteraciones menores, que incluyeron hematuria, proteinuria o ambos en diferentes grados de afectación, seguido por el síndrome nefrótico y nefrítico (16.7 y 13.3%), en pacientes con función renal normal, llamando la atención la presencia de 6.7% de los niños con síndrome de insuficiencia renal aguda. Los hallazgos inmunológicos se presentaron acorde a lo esperado manteniendo C3 y C4 dentro de parámetros de normalidad para la edad. Para ambas patologías, al seguimiento 2 pacientes (6.7%) desarrollaron enfermedad renal crónica terminal, concordante con los estudios que reportan riesgo de desarrollar ERC estadio 5 entre el 10-20%, aunque disminuyó de manera significativa de 16.3% a 6.7% en comparación con el estudio previo de Desinor y colaboradores realizado en el instituto, al igual que con los otros desenlaces tanto para enfermedad renal activa, con alteraciones menores y mejoró la remisión de la enfermedad posterior al tratamiento oportuno. El tratamiento brindado estuvo conforme al meta-análisis de Tan y colaboradores, quienes comparan todas las clases de drogas simultáneamente, y evalúan indirectamente los tratamientos inmunosupresores de primera línea, dando como resultado que, los esteroides son la mejor opción para tratamiento de NlgA. AZA combinada con esteroides podría ser una terapia inmunosupresora alternativa. Tacrolimus podría disminuir la proteinuria pero no puede mejorar la función renal, y sus efectos secundarios no pueden pasarse por alto. CFM no mostró superioridad en el tratamiento de la NlgA.⁶³ En nuestra investigación, el 90% de los pacientes recibieron esteroide, de ellos el 40% asociados a un segundo inmunosupresor como AZA/Micofenolato, 10% se adicionó al tratamiento CFM y 13.3% fue tratado además con Rituximab, sin haberse establecido hasta el momento los beneficios precisos, tomando en cuenta que este medicamento se administró en pacientes de muy difícil control. Además es importante mencionar el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina, ya que mejoran factores pronósticos como la hipertensión y proteinuria y, en segundo lugar, pueden inhibir la larga serie de efectos potencialmente negativos de la angiotensina II, mejorar la inflamación histológica⁵⁸ y, finalmente, están asociados con una menor incidencia de enfermedad renal crónica en etapa terminal,⁵⁹ en este estudio el 73.3% recibió IECA/ARAI como terapia de soporte. Lamentablemente, por el número reducido de la muestra no fue posible realizar asociación entre el tratamiento y el desenlace de la enfermedad. Así mismo, se intentó realizar análisis inferencial entre la clínica con cada patología descrita, encontrándose al diagnóstico asociación entre la presencia de síndrome nefrótico con NPHS, siendo estadísticamente significativa con $p < 0.05$, de acuerdo con la revisión bibliográfica, que se asume es más probable encontrar proteinuria ante la nefritis por PHS y hematuria en nefropatía por IgA aunque estas no tuvieron asociación estadísticamente significativa. Para el estado final de la enfermedad no se logró obtener asociaciones, pero se observó que la ERC terminal no tuvo predominio por enfermedad, coincidente con la presentación de síndrome de insuficiencia renal aguda al diagnóstico.

Es importante mencionar, que si bien el fin de la investigación es la correlación clínico-patológica de estas entidades, a la fecha no se ha podido completar la revaloración de las laminillas de biopsia renal por lo que en este reporte nos centramos en la descripción de las características de la población de estudio y posteriormente se realizará el reporte final de la misma.

14. CONCLUSIONES

Los pacientes con NPHS y NlgA presentaron características similares tanto clínicas como hallazgos bioquímicos a los descritos previamente en estudios internacionales; tanto la escasa variación de la enfermedad por sexo, así como la existencia de hematuria y/o proteinuria más que como tal las asociaciones sindromáticas propiamente. En cuanto al tratamiento, podemos decir que el prescrito en el instituto es el ampliamente recomendado a nivel mundial, sobre todo con relación a las guías KDIGO para glomerulonefritis, lo que aunque no se ha logrado determinar una relación estadísticamente significativa podría ser uno de los factores que influyó en la disminución de ERC terminal como estado final de la enfermedad, en comparación con el estudio institucional realizado previamente.

Con estos primeros datos, es importante recalcar en la sospecha diagnóstica de estas patologías ante alteraciones menores urinarias, ya que se evidenció el riesgo de deterioro de la función renal a largo plazo, así como el beneficio de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Así también, es necesario completar el estudio con la valoración de las biopsias renales para realizar su correlación clínico-patológica, debido a que podría ser un factor para mejorar las decisiones en cuanto a tratamiento, así como pronóstico.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. De los Santos N, Wyatt R. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Seminars in Nephrology*. 2004;24(3):269-286.
2. Saulsbury F. Henoch-Schönlein purpura. *Current Opinion in Rheumatology*. 2001;13(1):35-40.
3. Collen H, Wyatt R. Immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. En: Kher K, Schnaper H, Greenbaum L, editado por. *Clinical Pediatric Nephrology*. Tercera edición. USA: Taylor & Francis Group; 2017. 435 - 450.
4. Feehally J, Jürgen F. IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. En: Johnson R, Feehally J, Floege J, editado por. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Quinta edición. Philadelphia, USA: Elsevier; 2015. 266-277.
5. Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaire d'IgA-IgG. *Journal Urology Nephrology*. 1968;74(9):694-695.
6. Waldos F. Is Henoch-Schönlein Purpura the Systemic Form of IgA Nephropathy?. *American Journal of Kidney Diseases*. 1988;12(5):373-377.
7. Wyatt R, Julian B. IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2402-2414.
8. Coppo R, Amore A. Henoch-Schoenlein Purpura. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, editado por. *Pediatric Nephrology*. Sexta edición. USA: Springer; 2009. 1111-1126.
9. Heberden W. *Commentaria di morboriana: historia and curatione*. London, Payne. 1801.
10. Schonlein JL. *Allgemeine und Specielle Pathologie und Therapie*. Wurtzberg, Etlinger. 1832.
11. Henoch EH. *Verhandlungen arztlicher Gesellschafften*. Berlier Klinicshe Wochenschr 1868;5:517-30.
12. McGrogan A, Franssen C, de Vries C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(2):414-30.
13. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatric Nephrology*. 2020;1-6.
14. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Diseases*. 2019;5(3):182-8.
15. Chan H, Tang Y, Lv X, Zhang G, Wang M, Yang H et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *Public Llibrary of Science ONE*. 2016;11(11):0167346.
16. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2002;360(9334):666-70.
17. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(9):916-20.
18. Ozen S, Marks S, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(9):1607-16.
19. Desinor-Mompont O, Garcia-De la Puente S, León-Bojorge B, Pablos-Hach J L, Zaltzman-Girshevych S. (1991) Nefropatía en la púrpura de Henoch Schonlein. *Boletín Medico Hospital Infantil de México*, Volumen 48, número 1, octubre 1991, 730-735.
20. Farine M, Poucel S, Geary D, Baumal R. Prognostic significance of urinary findings and renal biopsies in children with Henoch-Shönlein nephritis. *Clin Pediatr* 1986; 25: 257-9.
21. Lévy M, Gonzalez-Burchard G, Broyer M, et al. Berger's disease in children: Natural history and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:157-80.

22. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero J, Höijer J, Bottai M et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(5):866-76.
23. Schena F, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*. 2018;38(5):435-42.
24. Floege J. The Pathogenesis of IgA Nephropathy: What Is New and How Does It Change Therapeutic Approaches?. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;58(6):992-1004.
25. Lai K, Tang S, Schena F, Novak J, Tomino Y, Fogo A et al. IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1-20.
26. Davin J, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(10):563-73.
27. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr A, Renfrow M et al. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(10):1795-803.
28. Lau K, Suzuki H, Novak J, Wyatt R. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(1):19-26.
29. Barratt J, Feehally J, Smith A. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2004;24(3):197-217.
30. Rodrigues J, Haas M, Reich H. IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):677-86.
31. Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*. 2020:1-17.
32. Heineke M, Ballering A, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro R, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(12):1246-53
33. Novak J, Julian B, Mestecky J, Renfrow M. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(3):365-82.
34. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy: Clinical and Therapeutic Perspectives. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(1):18-26.
35. Reich H, Troyanov S, Scholey J, Cattran D. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(12):3177-83.
36. Schena F, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*. 2018;38(5):435-42.
37. Santos N, Ault B, Gharavi A, Kritchevsky S, Quasney M, Jackson E et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and outcome in pediatric IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2002;17(7):496-502.
38. Utsunomiya Y, Kado T, Koda T, Okada S, Hayashi A, Fukawaza A, Nakagawa T, Kanzaki S, Kasagi T. Features of IgA nephropathy in preschool children. *Clinical Nephrology*. 2000;54(6):443-8.
39. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):798-806.
40. Iefthieriou D, Batu E, Ozen S, Brogan P. Vasculitis in children. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;30(1):i94–i103
41. Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2014;30(2):245-52.
42. Davin J, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(10):563-73.
43. Emancipator S. IgA Nephropathy: Morphologic Expression and Pathogenesis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23(3):451-62.

44. Bobart S, Alexander M, Shawwa K, Vaughan L, Ghamrawi R, Sethi S et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;1(1):1-8.
45. Roberts I, Cook H, Troyanov S, Alpers C, Amore A, Barratt J et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*. 2009;76(5):546-56.
46. Haas M. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Séptima edición. USA: Wolters Kluwer; 2014. 423-486.
47. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used?. *Pediatric Rheumatology*. 2019;17(1):1-7.
48. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L et al. Predictors of Outcome in Henoch-Schönlein Nephritis in Children and Adults. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;47(6):993-1003.
49. Okada H, Suzuki H, Konishi K, Sakaguchi H, Saruta T. Histological alterations in renal specimens as indicators of prognosis of IgA nephropathy. *Clinical Nephrology*. 1992;37(5):235-38.
50. Liu F, Wang C, Wang R, Wang W, Li M. Henoch-schonlein purpura nephritis with renal interstitial lesions. *Open Medicine*. 2018;13(1):597-604.
51. Cattran D, Coppo R, Cook H, Feehally J, Roberts I, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International*. 2009;76(5):534-45.
52. Trimarchi H, Barratt J, Cattran D, Cook H, Coppo R, Haas M et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*. 2017;91(5):1014-21.
53. Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho E, Autio-Harmainen H, Heikkilä P, Lohi J et al. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(7):1201-9.
54. Trimarchi H, Coppo R. Glomerular endothelial activation, C4d deposits and microangiopathy in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;1(1):1-6.
55. Oortwijn B, Eijgenraam J, Rastaldi M, Roos A, Daha M, van Kooten C. The Role of Secretory IgA and Complement in IgA Nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(1):58-65.
56. Cambier A, Gleeson P, Flament H, Le Stang M, Monteiro R. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2020;1(1):1-10.
57. Floege J, Barbour S, Cattran D, Hogan J, Nachman P, Tang S et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019;95(2):268-80.
58. Haas M, Rahman M, Cohn R, Fathallah-Shaykh S, Ansari A, Bartosh S. IgA Nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(8):2537-45.
59. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H et al. Biopsy timing and Oxford classification variables in Childhood/Adolescent IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2014;30(2):293-99.
60. Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H et al. Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(12):2121-27.
61. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R et al. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6):1880-88.

62. Mayer U, Schmitz J, Bräsen J, Pape L. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(5):829-42.
63. Tan J, Dong L, Ye D, Tang Y, Hu T, Zhong Z et al. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-11.

16. ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

PERIODO DE TIEMPO	ACTIVIDAD A REALIZAR
Agosto – noviembre de 2020	Investigación bibliográfica
Diciembre de 2020 - enero de 2021	Presentación a los Comités Institucionales
Enero de 2021 - Julio de 2021	Recolección de datos
Agosto de 2021	Análisis estadístico, publicación de resultados y conclusiones

Anexo 2. Hoja de recolección de datos



Hoja de recolección de datos

Correlación clínico-patológica de la Nefropatía por IgA y Nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de 1990 a 2020*

Paciente:				Expediente:				FN:				Sexo:			
-----------	--	--	--	-------------	--	--	--	-----	--	--	--	-------	--	--	--

Clínico	Fecha Dx	Peso (kg)	Talla (cm)	TA (mmHg)	Crea sérica (mg/dL)	PT (g/dL)	Alb (g/dL)	eFG Schwartz (ml/min/1.73m ²)	PrU (mg/dL)/24hrs	CrU	Es	C3	C4	IgA	ASO

Biopsia	Fecha Bx	#glomérul	Descripción (Microscopía de luz e inmunofluorescencia)

Oxford				
Proliferación mesangial	Hiper celularidad endocapilar	Glomerulosclerosis segmentaria / adhesión	Atrofia tubular o fibrosis intersticial	Semilunas celulares / fibrocelulares
0-1	0-1	0-1	0-2	0-2

ISKDC					
Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V	Grado VI
Cambios mínimos	Proliferación mesangial	Semilunas <50% glom A (focal) B (difuso)	Semilunas <50-75% glom A (focal) B (difuso)	Semilunas >75% glom A (focal) B (difuso)	Glomerulonefritis membranoproliferativa
0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1

SOC														
Puntaje total:			Índice de actividad:					Índice de cronicidad:						
Glomerulares			Adhesiones	Trombosis fibrinólida	Esclerosis		Cambios tubulares			Cambios intersticiales		Capilares	Proliferación Mesangial	
Lobulación	Hiper celularidad mesangial	Semilunas			Global	Segm	Eng. MB	Atrofia completa	Dilatación tubular	Fibrosis	Inflamación o periglom		Inflam art. /arterioesc	Focal
Activo 0-1	Activo 0-1	C: Act 0-1 R: Duct 0-1	Crónico 0-1	Activo 0-1	Crónico 0-1	Crónico 0-2	Crónico 0-1	Crónico 0-1	Activo 0-1	Crónico 0-1	Crónico 0-1	Crónico 0-1	Crónico 0-2	Crónico 0-1

Datos de seguimiento												
Clínico	Fecha Seg	Peso (kg)	Talla (cm)	TA (mmHg)	Crea sérica (mg/dL)	PT (g/dL)	Albúmina (g/dL)	eFG Schwartz	PU (mg/dL)/24hrs	CrU mg/dL	Hematuria	
	Tx empleado	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Descripción				

Desenlace	Tiempo	Remisión	Alteraciones menores	Enfermedad renal activa	Muerta

Anexo 3. Clasificaciones histológicas

Clasificación de la International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) para nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein	
Grado	Descripción
Grado I	Alteraciones mínimas
Grado II	Proliferación mesangial
Grado III	Proliferación o esclerosis con < 50% medialunas (a) focal o (b) difusa
Grado IV	Proliferación mesangial o esclerosis con 50 a 75%, semilunas (a) focales o (b) difusas
Grado V	Proliferación mesangial o esclerosis con > 75% de semilunas (a) focales o (b) difusas
Grado VI	Parecido a la glomerulonefritis membranoproliferativa

Clasificación de Oxford para la nefropatía por IgA	
Variable histológica	Descripción
Hiper celularidad mesangial	M0: <50% de glomérulos mostrando hiper celularidad mesangial M1: > 50% de glomérulos mostrando hiper celularidad mesangial
Proliferación endocapilar	E0: ausente E1: presente
Glomeruloesclerosis segmentaria / adhesión	S0: ausente S1: presencia de hipertrofia podocitaria / lesiones en punta en biopsias con S1
Atrofia Tubular o Fibrosis intersticial	T0: ≤ 25% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial T1: 26-50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial T2: 50% del área cortical afectada por atrofia tubular o fibrosis intersticial
Semilunas celulares / fibrocelulares	C0: ausente C1: presente en al menos un glomérulo C2: presente en > 25% de los glomérulos

Clasificación semicuantitativa modificada		
Variable histológica	Descripción	Puntuación

Cambios glomerulares		
Lobulación	Actividad	0-1 ^a
Proliferación mesangial	Actividad	0-1 ^a
Semilunas		
Celular	Actividad	0-3 ^b
Fibrosa	Cronicidad	0-3 ^b
Adhesiones	Cronicidad	0-3 ^b
Trombosis fibrinosa	Actividad	0-3 ^b
Esclerosis global	Cronicidad	0-3 ^b
Esclerosis segmentaria	Cronicidad	0-2 ^c
Cambios tubulares		
Adelgazamiento de la membrana basal	Cronicidad	0-1 ^a
Atrofia completa	Cronicidad	0-1 ^a
Dilatación tubular	Actividad	0-1 ^a
Cambios intersticiales		
Fibrosis	Cronicidad	0-1 ^a
Inflamación o inflamación periglomerular	Cronicidad	0-1 ^a
Cambios capilares		
Arteriosclerosis o inflamación arterial	Cronicidad	0-1 ^a
Proliferación mesangial focal o difusa		0-1 ^a

^a0: ausente; 1: presente

^b0: 0% de glomérulos afectados; 1: 1-5% de glomérulos afectados; 2: 6-10% de glomérulos afectados; 3: >10% de glomérulos afectados

^c0: 0% de glomérulos afectados; 1: 1-5% de glomérulos afectados; 2: >5% de glomérulos afectados